

# Hjerneslag

- primær og sekundær profylakse

Prosjektoppgave i medisin

Joanna Irene Holm

Universitetet I Oslo

Det medisinske fakultet

2006

## Bakgrunn

Hjerneslag er globalt sett den nest vanligste dødsårsaken og kommer på tredje plass i dødsårsaksstatistikken i den vestlige delen av verden nest etter hjertesykdom og kreft. I tillegg før hjerneslag med seg en stor grad av sykelighet. Hjerneslag er den sykdom som krever flest pleiedøgn i den somatiske delen av helsetjenesten og legger beslag på store resurser innen helsesektoren. Slag er hovedårsaken til invaliditet hos den voksne delen av befolkningen. [1-4]

## Insidens, prevalens og mortalitet

På verdensbasis dør årligen ca fem og en halv million mennesker som en følge av hjerneslag [5]. I USA rammes ca 700 000 mennesker av slag hvert år hvorav en halv million er førstegangsslag. Omtrent hver 45. sekund rammes noen av hjerneslag og omtrent hver 3. minutt dør noen som en følge av hjerneslag på andre siden Atlanten [6]. I Europa inntreffer cirka en million iskemiske hjerneslag hvert år og ca 400 000 mennesker dør årlig i Europa som en følge av hjerneslag [7]. Hjerneslag rammer hvert år nesten seksten tusen nordmenn. Av disse er ca  $\frac{3}{4}$  første gangs slag mens ca  $\frac{1}{4}$  slag rammer personer som hatt slag tidligere [8].

Den årlige insidensen av hjerneslag i Norge er ca 2.3 per 1000 [9]. En vet ganske lite om hvordan insidensen har variert over tid her i landet [10]. Generelt sett er det små variasjoner i slag insidensen i Europa [7].

Mortalitet brukes ofte til at beskrive risikoen for slag i en befolkning imens insidens er en mer følsom indikator. Insidensen påvirkes av forekomsten av risikofaktorer i befolkningen mens mortaliteten også påvirkes av slagets alvorlighetsgrad og helsetilbudet i landet.

En har kunnet observere en reduksjon i mortaliteten etter slag i den vestlige delen av verden under forrige sekel. I USA har en registrert en nedgang i mortalitet under mesteparten av 1900- tallet [1]. Mortaliteten har gått ned med 70 % fra 1900 til 1996 fra 88 til 25. 6 per 100 000. En periode av kraftig nedgang begynte i 1972 og fortsatte frem til 1990- tallet for deretter å plane ut eller snu mot en svak økning. Fra 1993 til 2003 hadde dog mortalitetsraten falt med ca 19 % [6]. Insidensraten av slag har i USA vært stabil siden ca 1970. USA har i dag en relativt lav mortalitetsrate jmført med mange andre land. Årsaken, eller årsakene, bak denne spontane nedgang i mortalitet etter slag er ikke godt kjent. Røyking, for å nevne et eksempel på en klar risikofaktor for hjerneslag, blev alminneligere under perioden. Mange av risikofaktorene for koronar hjertesykdom og slag er de samme men nedgangen har ikke vært likartet for de begge sykdomsgruppene. Mortaliteten av hjerte- kar sykdom begynte å gå ned først på 1950- tallet i USA mens mortaliteten etter hjerneslag viste en nedadgående trend allerede i de første årtiendene på 1900- tallet. Hjerneslag er dog en mye mer sammensatt diagnose i jmførelse med hjertinfarkt og årsakene bak slag er flere. Mortaliteten begynte å gå ned før en hadde fått tilgang på effektive blodtrykksenkende

medikamenter. Det er dog høyst sannsynlig at bedre blodtrykkskontroll har vart en viktig bidragende faktor til den raske nedgangen i slagmortaliteten de siste 40 årene. Nedgangen i slagmortaliteten en har kunnet iaktta i mange land ser ut til å bero på at fatalitet knyttet til slag gått ned heller enn at det skulle ha skjedd en nedgang insidensen av slag. Også i Vest- Europa har en kunnet observere en allmenn reduksjon i dødelighet etter slag men det er store variasjoner i reduksjonsraten og mortaliteten mellom forskjellige lender. Størst er mortaliteten i Øst- Europa. Nedgangen i dødelighet har vært ca 2-4 % per år i Vest-Europa i årene 1968 - 94 mens den i Øst- Europa har økt med 2-4 % per år i samme tidsperiode [11]. Det er uklart hva forskjellene i mortalitet mellom de ulike lundene beror på, hvis det er risikofaktorene som er forskjellige, eller hvis der er knyttet til faktorer som påvirker overlevelsen etter slag. Det trolige er at forekomsten av risikofaktorer i befolkningen er større i de østeuropeiske lundene i kombinasjon med at helsetilbudet ikke er like godt utbygget. I Europa er den aldersjusterte mortaliteten for slag 30 til 250 per 100 000 mens den i USA er 50 til 100 per 100 000 [7]. Lender som Kyrgyzstan, Russland, Lettland, Bulgaria og Kazakstan leder mortalitetsstatistikken mens Schweiz, Canada, Frankrike, USA og Australia kommer best ut [11]. I Kyrgyzstan er mortalitetsraten 314 per 100 000 for menn og 222 per 100 000 for kvinner mens den i Schweiz er 34 per 100 000 for menn og 20 per 100 000 for kvinner.

Til tross for at en kunnet observere en nedgang under det siste århundredet betyr ikke dette nødvendigvis at det absolutte tallet av slagrammede kommer at gå ned i fremtiden, selv om trenden skulle holde i seg [1]. Tvert emot. Høy alder er kanskje den største risikofaktoren for hjerneslag. Gjennomsnittsalderen for at rammes av hjerneslag er ca 75 år i Norge. 75 % av dem som rammes av hjerneslag i Norge er over 70 år. Med en økende andel eldre i befolkningen og med en høyre prevalens av andre sykdomstilstander som forekommer samtidig, kan en forvente at andelen slagpasienter med behov for pleie og rehabilitering kommer at bli øke i fremtiden [9].

## Definisjon på hjerneslag

Hjerneslag defineres av WHO siden 1976 som "rapid developing clinical signs of focal or global disturbances of cerebral function, lasting more than 24 hours or leading to death, with no apparent cause other than of vascular origin", med andre ord som en klinisk diagnose.

## Inndeling av slag og etiologi

En grov inndeling gjøres i om årsaken bak hjerneslaget er en blødning eller et infarkt i hjernen. Hovedårsaken bak de fleste hjerneslag er hjerninfarkt. Infarkt, eller iskemisk hjerneslag, utgjør ca 80 – 85 % av alle hjerneslag. Blødninger i eller i umiddelbar nærhet av hjernen forårsaker ca 15 - 20 % av alle hjerneslag, hvorav subaraknoidal blødning utgjør ca 5 %. Hjerneslag forårsaket av blødning kalles også for hemorrahagisk hjerneslag.

Iskemisk hjerneslag kan ytterligere inndeles i flere undergrupper; for eksempel i lakunær infarkt (småkarssykdom), storkarssykdom og kardioembolisk hjerneslag beroende på etiologi [4].

Hjerninfarktene skyldes oftest fortetning av en arterie, enten på grunn av en lokal trombe eller av en embolus. Hjerneinfarkter forårsaket av emboli forutgår hyppigere av transitorisk iskemisk angrep, TIA. Hyppigste årsakene bak emboli er arterie- embolier og embolier fra hjertet, så kalte kardiale embolier. En regner med at minst 20 % av alle iskemiske hjerneslag er kardioemboliske [11a]. Kardiale embolier forårsaker ofte infarkter i a. cerebri media gebetet [12]. Arterie til arterie- embolier er mikroembolier fra tromber i tilknytning til aterosklerotiske lesjoner i precerebrale kar.

Mikroangiopati, også kalt småkarssykdom, rammer perforerende kar i hjernen og fører til strukturelle forandringer i de små arteriene. Glatte muskelceller erstattes av kollagen og lipider ansamles i arterieveggen. Mikroangiopati kan assosieres med hypertensjon og diabetes og fører til lakunære infarkter og demens.

Årsaker som aterosklerose, kardiell emboli og mikroangiopati er blant de vanligste årsakene til slag hos eldre [13]. Årsaker som arteriell disseksjon og protrombotiske tilstander ser igjen ut til at være hyppigere i aldersgruppen < 40 år. De > 40 år ser ut til at ha lignende etiologi, så som aterosklerose, bak sine hjerneslag som aldersgruppen ≥ 65 år.

Den vanligste årsaken bak hjerneblødning er høyt blodtrykk. 80 – 85 % av hjerneblødningene er lokaliserte til basalgangliene og i området av capsula interna. Subaraknoidale blødninger skyldes oftest ruptur av sakkulære aneurysmer på de store arteriene i nærhet til hjernens basis eller kan være et resultat av blødning fra arteriovenøse malformasjoner.

Arteriell disseksjon kan oppstå spontant eller traumatisk, da ofte etter et traume mot halsen. Riften i karveggen, oftest i intima, kan medføre en intramural blødning som så kan obstruere karlumen eller føre til trombedannelse med distale embolier som følge. Migrene regnes å være årsak til en prosent av hjerneslagene hos unge voksne [14].

Vaskulitt er en uvanlig årsak til infarkt. Det kan ramme både store og små arterier. Som oftest ses den ikke isolert men som en del av bildet hos pasienter med en systemisk sykdom der vaskulitt også rammer andre organer i kroppen. Tromboser i intrakranielle vener er sjeldne og som regel sekundære til andre predisponerende tilstander.

## Følger av hjerneslag

Som tidligere nevnt har dødeligheten etter hjerneslag markant gått ned i de siste tiår [15]. Cirka en fjerdedel av dem som får sitt første slag dør innen et år, den andelen er økt hos dem over 65 år. Cirka halvparten av de slagrammede under 65 år dør innen 8 år etter slaget [6].

Mortaliteten ved hjerneslag er ca 8-12 % for iskemisk hjerneslag og ca 38 % ved hemorragisk slag. Unge ser ut til at klare seg bedre enn eldre etter slag. Næss fant i sin befolkningsbaserte studie på slagpasienter i alderen 15 – 49 år i Hordaland at korttidsmortaliteten var lavere hos yngre slagpasienter [13]. En forklaring på dette er troligvis at yngre slagpasienter har få andre sykdommer i tillegg. For eksempel dog ingen pasient i relasjon til pneumoni imens lungebetennelse er en vanlig dødsårsak blant slagpasienter i de eldre aldergruppene. Slagpasientene i studien klarte seg generelt sett bra, spesielt de med infarkt i posterioergebetet. Men til tross for at majoriteten hadde en god prognose hva gjaldt funksjonsnivå på lang sikt hadde infarktet en stor innvirkning på de unge voksne i form av økt dødelighet, forekomsten av nye infarkter og arbeidsstatus. Nedsatt kognitiv funksjon var klart relatert til arbeidsevne etter slaget.

Sykelighet knyttet til hjerneslag er stor. Tiden det tar for at komme seg igjen etter slaget beror ofte på hvor svært slaget har vært.

I en studie kunde en et halvt år etter hjerneslaget hos de overlevende observere at [16]

- 50 % hadde noen grad av hemiparese
- 35 % hadde depressive symptomer
- 30 % klarte ikke å gå uten noen form av hjelpemidler
- 26 % bodde på institusjon
- 20 % var beroende av hjelp i ADL- funksjoner ( Activities of Daily Living )
- 19 % hadde agnosi

Ved tusenårsskiftet hadde over en million amerikaner en eller annen form av funksjonsnedsettelse som følge av slag [6].

Depresjon er vanlig forekommende etter hjerneslag og ser ut til at ramme eldre hyppigere og muligens alvorligere enn yngre aldersgrupper. Psykososiale faktorer og alvorlige neurologiske utfall initialt kan øke risikoen for depresjon. Noen studier har pekt på en lenk mellom hjerneslagets lokalisasjon ( fremre gebetet eller slag i den venstre hjernehemisfæren ) og depresjonsfrekvensen mens andre studier ikke har funnet en lignende assosiasjon. Depresjon som en følge hjerneslag ser ut til å være assosiert med tidligere depresjon og alkoholmisbruk. [13,17]

I Næss studie hadde epilepsi som oppstått etter et hjerninfarkt en god prognose. Forekomst av epilepsi etter slaget kunde knyttes til alvorlighetsgraden av neurologiske utfall ved innskrivelsen. Mesteparten av dem som utviklet epilepsi var anfallsfrie i gjennomsnitt tre år etter infarktet og ingen utviklet epilepsi fem år etter infarktet.

Fatigue, definert som en overveldende følelse av tretthet, mangel på energi eller følelse av utmattelse, er hyppig forekommende hos slagrammede. Fatigue er assosiert med depresjon, en mer ufordelaktig prognose og infarkt i basilarisgebetet. [13,18]

Behandling av slag og dess følger bruker mye helseresurser. Faktorer som fatalt utfall innen den første uken, subaraknoidal blødning, komorbiditet og slag mens pasienten er innlagt på

sykehus for noe annet kan knyttes til økte kostnader. Alvorlige slag koster dobbelt så mye som milde slag til tross for lignende diagnostikk. Sosioøkonomiske variabler ser ikke ut til at innvirke på kostnadene [6]. Med en aldrende befolkning og bedre muligheter til akuttbehandling kommer andelen av sykehuskostnadene som brukes til omhendertagende av slagpasienter også å øke i fremtiden. I tillegg til sykehuskostnader er det kostnader knyttet til langtidspleie av slagrammede og indirekte kostnader i form av bl a redusert arbeidsevne [7].

## Behandling av hjerneslag

Slag blev lenge sett på som noe en ikke kunne gjøre så mye med når det vel hadde rammet en og symptomatisk behandling hva det en hadde å tilby. I det siste tiår har en begynt å se mer aktivt på behandlingen av hjerneslag og har også mer å tilby når det gjelder akutt behandling bl a i form av mulighet for trombolytisk behandling og grunnende av akutte slagenheter på sykehusene. En har også arbeidet for å øke bevissthetsgraden blant folk flest og blant helsepersonell om hvor viktig det er at den slagrammede raskt kommer til behandling og da fortrinnsvis til en spesialisert slagenhet [19, 20].

Slag erkjennes i dag som en akutt medisinsk tilstand. Alle pasienter i alderen 18 – 80 der hjerneblødning er utelukket burde bli vurdert med hensyn på trombolytisk behandling 3 (- 6 ) timer etter ictus. Generell slagbehandling består i intravenøs væsketilførsel uten glukose, behandling av hypertermi (temperatur > 37,5 °C) med paracetamol (1 g x 4) og reduksjon av hyperglykemi (> 10 mmol/l) med insulin i tillegg forsiktig reduksjon av hypertensjon ved langvarige høye blodtrykksverdier (> 170/ 100 mmHg). Mange slagpasienter er hypertensive i den akutte fasen. God blodtrykksbehandling etter den akutte fasen (> 2 uker) er viktig uavhengig av etiologi.

Pneumoni er vanlig i forløpet etter et hjerneslag. Aspirasjonsfaren er tilstede spesielt hos dem med dysfagi. Det foreligger fare for DVT og lungeemboli og der tidlig mobilisering ikke kan igangsettes bør profylakse med lavmolekylært heparin vurderes.

En bør også være observant på at proaktivt forebygge dannelse av liggesår. Her spiller kost med tilstrekkelig proteininnhold en viktig rolle i det lange forløpet.

Hos pasienter med malignt mediainfarkt kan hemikraniektomi vara livreddende [21].

Fastsettelse av mulig årsak til slaget er viktig med hensyn til at det påvirker både behandlingsvalg og prognose, ikke minst med hensyn til sekundær prevensjon. Alle pasienter bør få utført billeddiagnostikk så raskt som mulig etter ankomst til sykehus der dette bare er mulig at få gjort [7]. Oftest er CT førstevalg. Bakomliggende etiologi kan også forsøkes å fastsettes gjennom bruk av MR, angiografi, EKG, ekkokardiografi - der transøsofageal ekko er mest følsom til at oppdage tromber i hjertet, spesielt i venstre atrium-, spinalpunksjon, Doppler av halskar og ev. transkranieell Doppler, alt etter relevans. Ved behov bør blodprøver som kolesterol, HDL, LDL, HbA1c og eventuelt koagulasjons-status tas der dette anses aktuelt.

Tidlig opptrening og rehabilitering er viktig ved alle typer hjerneslag. En har funnet ut at plastisiteten i sentralnervesystemet er større en tidligere antatt og den bør utnyttes maksimalt gjennom tidlig og systematisk opptrening [12]. Mobilisering bør komme i gang

raskest mulig, helst allerede andre dag. Det har blitt vist at tidlig fysioterapi prioriteres ved spesialiserte slagenheter.

Behandling av depresjon bedrer prognosen både når det gjelder funksjon - bl a med hensyn til tilbakegang til arbeidslivet hos dem i arbeidsfør alder - og mortalitet etter hjerneslag [13].

## Metoder

Søk i Medline på *stroke prevention* gav noen treff... Søk også i Cochrane-databasen og i de to vitenskapelige tidsskriftene *Stroke* og *Neurology* gav mye matnyttig informasjon. Noen dypdykk i universitetsbiblioteket for medisin og helsefags velforsedde hyller gav noen gode og nyttefulle bøker som baskunnskap på området og et antall doktorsavhandlinger som behandlet hjerneslag i en eller annen form.

## Resultat

Forebyggende arbeid for å forhindre slag kan foregå på mange plan; forebyggende arbeid hos den friske befolkningen uten klar risiko å få slag, blant den del av befolkningen som utviklet klare risikofaktorer knyttet til slag og tiltak for å forhindre nye og alvorligere slagtilfeller hos dem som hatt et transiskemisk anfall eller et mildt slag. For å oppnå dette kreves tiltak for å informere om risikofaktorer (f eks røyking), promovere gunstig helseatferd (som fysisk aktivitet), oppdage dem som er i faresonen (f eks hypertensjoner) og åtgjerdere for å modifisere risikofaktorer når det er mulig for å forhindre slag. Ca 2/3 av hjerneslagspasientene har velkjente risikofaktorer for hjerneslag [22].

## Primær prevensjon

Epidemiologiske studier i form av kasus- kontroll og kohort studier har identifisert en rekke faktorer knyttet til økt risiko for hjerneslag. Risikofaktorene knyttet til hjerneslag kan grovt inndeles i to kategorier: Modifiserbare risikofaktorer og ikke-modifiserbare risikofaktorer. Klare risikofaktorer for hjerneslag som ikke er påvirkningsbare er alder, kjønn, etnisitet og arv. Påvirkningsbare risikofaktorer er blant annet høyt blodtrykk, hjertesykdom som formaksflimmer, diabetes mellitus, røyking, lipidstatus, fysisk inaktivitet og alkoholbruk. I det neste avsnittet går jeg litt nærmere inn på et og et av dem.

### Alder

Det er en klar økning i insidens og prevalens av hjerneslag med økende alder. Insidensen fordobles hvert tiende år etter fylte 55 år [23-25]. De fleste slagen inntreffer i aldergruppen over 65 år [2]. Under 69 år øker risikoen for å dø av et slag med ca 11 % per år. Etter fylte 69 øker denne andelen for ytterligere å stige etter 85 års alder til ca 18% per år [26]. En delforklaring er større prevalens av risikofaktorer med stigende alder, en annen at risikofaktorer i miljøet får lengre tid til å påvirke individet [4].

## Kjønn

Menn rammes hyppigere av slag enn kvinner, særlig i de yngre alderskategoriene. WHO MONICA- studien gav i aldersgruppen 35- 64 år en insidens på 137 til 388 per 100 000 hos menn mens den var 69 til 175 per 100 000 hos kvinner [27]. Et undantak er alderskategoriene 35 til 44 år og den over 85 år der kvinner har en aning større aldersspesifikk insidensrate [23,28]. Kvinner har å andre siden en høyre forventet livslengde så prevalensen av slag i en befolkning er oftest større blant kvinner. Fatalitetsraten er større blant kvinner [23]. Insidensen er ca 25 - 50 % større hos menn men varierer mellom ulike populasjoner [2,7,29]. Forskjellen begynner å plane ut etter fylte 60 for å bli den omvendte etter 85 års alder da kvinner rammes av hjerneslag hyppigere enn menn [1].

## Etnisitet

I USA har en observert en dramatisk forskjell i mortaliteten mellom personer med afroamerikansk herstamning og hvite nordamerikaner [1-3]. Afroamerikaner rammes i høyre grad av slag i betydelig yngre alder enn sine hvite landsmenn. Forskjellen er stor i aldersgruppen 40 - 60 år for i jevne ut seg i de høyre aldersgruppene. Forskjellen i prevalensen mellom kjønnene er også større for afroamerikaner.

I en befolkningsbasert studie på norra Manhattan i New York fant en en aldersjustert insidensrate for hjerneslag hos afroamerikaner på 2.4 ganger den for hvite. Insidensraten for latinamerikaner med herstamning fra Dominikanske Republikken i den samme befolkningsbaserte studien var 2 ganger den for hvite [28]. Også i Europa har en funnet at dødeligheten som følge av cerebrovaskulær sykdom er større blant mørkhyete enn blant andre befolkningsgrupper [4]. I England og Wales var mortaliteten av cerebrovaskulær sykdom høyest hos personer fra Karibien, etterfulgt av afrikaner og indier [30]. En del studier har også vist økt risiko for hemorhagiske hjerneslag, som har en semre prognose, hos mørkhyete; 2.1 ganger økt risiko for subaraknoidal og 1.4 ganger økt risiko for intracerebral blødning jempført med hvite [31]. I tillegg ser det ut til å være forskjell i forekomsten av type av iskemisk hjerneslag mellom mørkhyete og hvite. Den førstnevnte gruppen ser ut til å ha en økt risiko for lakunær infarkt og for tromboembolisme av de store intrakranielle karene mens den sistnevnte er mer benegen til cerebral embolisme, transiskemiske anfall og ekstrakraniell aterosklerotisk sykdom [31a, 31b].

Andre studier har vist at asiater, spesielt kineser og japaner, har høye insidensrater for slag [32-34]. Dette ser ut til at mattes av ved emigrasjon vesterut. Dette har man sett i studier av japanskfødte menn på Hawaii og i Kalifornien [32]. Asiater har den høyeste frekvensen av hemorhagisk hjerneslag jempført med andre etniske grupper i USA [35].

På Nye Zealand såg en i en studie at personer av maorisk/stillehavsherkomst og av asiatisk herkomst var mer benegne å rammes av iskemisk hjerneslag og intracerebral blødning enn nyzealendere av europeisk herkomst mens forekomsten av subaraknoidal blødning var lik i alle de tre etniske gruppene [36]. En tolket dette som at det kunde bero på vesentlige forskjeller i risikoprofilene en fant mellom de forskjellige gruppene.



En forklaring til den økte mortaliteten blant mørkhyete, latinamerikaner og asiater er at den økte mortaliteten er direkte relatert til en økt insidens i denne gruppen. Det har vært vist at ulike befolkningsgrupper har en unik belastning av risikofaktorer, etter justering av sosioøkonomisk status og andre demografiske variabler [37]. En identifisering av forskjeller i risikoprofilene mellom etniske grupper kunde medføre en mer målrettet og bedre underbygget form av terapeutiske og preventive intervensjoner [3].

## **Hereditet**

Hjerneslag er en kompleks sykdom som influeres av både genetiske og miljømessige faktorer. Even om det finnes mer en femti monogene tilstander assosiert med hjerneslag så er disse sjeldne og står for bare en liten andel av alle slagtilfeller [2]. Det ser dog ut til å være en liten genetisk komponent knyttet til risikoen for å rammes av hjerneslag [4,37a], spesielt hos yngre slagpasienter.

Studier i forskjellige befolkningsgrupper har vist en familiær aggregasjon av hjerneslag [38]. Studier på tvillingpar viste en 17.7% konkordansrate hos eneggede tvillinger med motsvarende tall hos toeggede tvillinger på 3.6%; en 1.6 ganger økt risiko for eneggede tvillinger jemført med toeggede [39,37a]. Også variasjoner i insidensen av iskemisk hjerneslag hos ulike etniske grupper underbygger antagelsen at det er en genetisk komponent involvert [40]. En tror at hjerneslag forårsakes av flere ulike gener vars individuelle effekt bestemmes av spesielle utløsende faktorer i miljøet. Den familiære opphopingen antas å oppstå gjennom indirekte genetisk påvirkning som sannsynligvis virker via veldokumenterte risikofaktorer som hypertensjon, diabetes, koronar hjertesykdom og forhøyede blodlipidnivåer. Hver og en av disse faktorene er selv under genetisk innflytelse og kan hver for seg samvirke med miljøfaktorer. Det kan være vanskelig at skille genetiske faktorer og miljøfaktorer fra hverandre hos den enkelte i og med at slektinger i mange tilfeller deler den samme miljømessige "belastningen".

Arvelige hyperkoagulasjonstilstander som mangel på protein C, protein S og mutasjoner av faktor V Leiden øker også risikoen for slag.

En regner med ca en 1.9 ganger økt risiko for førstegradsslektinger til personer som blitt rammet av hjerneslag [40].

## **Geografi**

På verdensbasis er mortaliteten etter slag mangedobbel i lender som tidligere hørte til eller angrenset til Sovjetunionen i jernførelse med mange vestlige land. Lender som Kyrgyzstan, Russland, Lettland, Bulgaria, Kazakstan og Estland befinner seg i den ene enden av statistikken mens lender som Schweiz, Canada, Frankrike, USA, Australia og Nederlandene tett etterfulgt av Sverige og Norge befinner seg i den andre enden. Dette er sannsynligvis en følge av økt forekomst av risikofaktorer kombinert med mangelfullt utviklet helsetilbud.

## Forhøyet blodtrykk

Hypertensjon er en av de kraftigste, hyppigst forekommende og den potensielt mest påvirkningsbare risikofaktoren bak hjerneslag. Andelen slag som skyldes hypertensjon er 35 – 50 %, beroende på alder [41]. Den estimerte relative risikoen for hjerneslag er 3.0- 5.0 ved hypertensjon (blodtrykk  $\geq 140/90$  mmHg). Hypertensjon påskynder den aterosklerotiske prosessen i karene. I tillegg fører den til at det dannes mikroaneurysmer på blodkar i hjernens basale deler. Risikoen for slag øker proporsjonalt med økende blodtrykksverdier. Høye verdier på det systoliske blodtrykket er muligens ennå viktigere enn det diastoliske med hensyn på risikoen for å rammes av slag. Forekomsten av systolisk hypertensjon øker med alderen [2,29]. Studier har vist at individer med et systolisk blodtrykk på mellom 160 og 180 mmHg har omkring fire ganger økt risiko for å rammes av hjerneslag jernført med dem som har et systolisk blodtrykk under 160 mmHg [42]. Individer med et systolisk blodtrykk over 180 mmHg har i sin tur en seksfoldig økning i risiko. En reduksjon av både det systoliske og det diastoliske blodtrykket hos individer med forhøyede blodtrykksverdier reduserer merkbart risikoen for å rammes av slag. Dette gjelder så vel de med mild, moderat som alvorlig hypertensjon. En metaanalyse av ni prospektive studier som fulgte totalt 420 000 individer i over 10 år viste at for hver 7,5 mmHg økning i diastolisk blodtrykk økte risikoen for slag med 46% [42]. En annen metaanalyse av fjorten randomiserte kliniske studier med totalt 37 000 pasienter fulgt under 5 år viste en signifikant reduksjon på ca 42 % i insidensen av hjerneslag ved en gjennomsnittlig minskning av det diastoliske blodtrykket på bare 5 – 6 mmHg [43]. Reduksjonen i risikoen var ikke knyttet til utgangsverdien av det diastoliske blodtrykket. Dette viser at bruken av antihypertensiva er et viktig redskap i det slagforebyggende arbeidet. Ingen nedre terskelverdier ble vist i denne studien hvilket kunde peke på at det kunde være aktuelt å behandle individer med normale blodtrykksverdier der risikoen for slag ellers er sterkt øket.

En rekke studier med eldre pasienter har vist at en kan oppnå en reduksjon i slaginsidensen hvis en adekvat behandler også isolert systolisk hypertensjon [44, 45]. Isolert systolisk hypertensjon er vanlig forekommende hos den eldre delen av befolkningen. Ennå på tidlig 1990-tal fantes det en del motforestillinger mot å minske høyt blodtrykk hos eldre. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension, STOP- studien, viste at antihypertensiv behandling hos pasienter i aldersgruppen 70 – 84 år var trygt og korrelerte med en 45 % risikoreduksjon for hjerneslag jernført med placebo [46]. En oversiktsstudie viste at hver 10

mmHg senkning av det systoliske blodtrykket er assosiert med en redusert risiko for slag med 34 – 36 % hos individer i alderen 60 – 69 år og med 25 – 29% hos aldersgruppen 70 – 79 år [47].

National Stroke Association i USA anbefaler at blodtrykket kontrolleres nøye hos pasienter med hypertensjon som har høy sannsynlighet for å utvikle hjerneslag, at leger sjekker blodtrykket hos pasientene sine ved hver konsultasjon og at pasienter med hypertensjon monitorerer sitt blodtrykk hjemme, alt for å minske risikoen for et første gangs hjerneslag [121]. Rigid blodtrykkskontroll er spesielt viktig hos diabetikere. Målet er at holde blodtrykket under 140/ 90 mmHg generelt i befolkningen. Lavere (130/ 80 mmHg) hvis pasienten har endorganmanifestasjoner så som nyresvikt. Normalt blodtrykk defineres generelt som 120/ 80 mmHg. American Heart Association foreslår i sine foreskrifter at antihypertensiv medikasjon skal gis så at individer med utgangsverdier høyere enn 180/100 mmHg og hvis blodtrykket fortsatt er høyere enn 140/ 90 mmHg etter tre måneder med livstilsforandringer [23]. Livstilsforandringer i gunstig retning er dog viktig hos alle typer pasienter, ikke bare hos dem med lett hypertensjon.

Erfarenhet av antihypertensiva siden 1970- tallet har vist at kontroll av høyt blodtrykk forebygger hjerneslag i tillegg til skader på endorgan. En god del individer går rundt med udiagnostisert eller dårlig behandlet blodtrykk [23]. En metaanalyse av 18 randomiserte langtidsstudier viste at behandling både med betablokkere ( relativ risiko 0.71, 95% CI; 0.59- 0.86 ) og høydose- diuretika ( relativ risiko 0.49, 95% CI; 0.39- 0.62 ) var effektiv for å forebygge hjerneslag [122]. I HOPE- studien viste det seg at ytterligere senkning av blodtrykket med ACE- hemmeren ramipril hos pasienter med høy risiko for kardiovaskulære utfall var assosiert med en signifikant 32 % ( 95% CI, 16-44% ) reduksjon i raten av hjerneslag [123]. Det har i en del studier vært foreslått at i tillegg til å senke blodtrykket skulle kalsiumantagonister være bedre enn ACE- hemmere til å beskytte mot hjerneslag imens ACE- hemmere skulle utgjøre et bedre skydd mot koronarsykdom enn kalsiumantagonister [124]. Resultat fra STOP-2 studien viste dog at de var lik forekomst av hjerneslag ved bruk av konvensjonelle antihypertensive (tiazider og betablokkere) (22 %), ACE- hemmere (20 %) og kalsiumantagonister (20 %) [125].

WHO anbefaler bruk av diuretika eller kalsiumantagonister hos eldre med isolert hypertensjon der en vil forebygge førstegangsslag og diuretika med eller uten tillegg av ACE- hemmere hos pasienter med manifestert cerebrovaskulær sykdom der det primære målet er å forebygge nye hjerneslag [143].

I enighet med ferske retningslinjer er det lik kardiovaskulær beskyttelse i at hente ved bruk av ACE- hemmere, angiotensin II- reseptor antagonister, kalsiumantagonister som ved bruk av tiazider og betablokkere der det primære målet er blodtrykkssenkning alene [126].

På basen av Framingham- studien har det blitt utarbeidet en risikofaktorprofil som tar hensyn til forekomst av bland annet isolert systolisk hypertensjon, bruk av antihypertensive, i tillegg til andre etablerte risikofaktorer [127]. På basen av denne kan en regne ut den samlede risikoen hos den enkelte.

## Hjertesykdom

Ulike former av hjertesykdom er assosiert med økt risiko for hjerneslag. Tilstand som atrieflimmer, hjertinfarkt, koronar hjertesykdom, hjertesvikt, hypertrofi av venstre hjertekammer, kardiomyopati og klaffesykdom som mitral stenose, kalsifikasjon av mitralringen, kunstige hjerteklaffer og endokarditt har alle vist seg uavhengig at øke risikoen for hjerneslag [2]. Ved akutt hjertinfarkt øker risikoen for hjerneslag spesielt ved transmural infarkter og når den fremre vegg av hjertet er involvert [3]. Risikoen ser ut til at være høyest de tretti første dagene etter infarkt [48]. Risikoen for slag er nesten fordoblet hos personer med koronar hjertesykdom, tredoblet hos personer med venstre ventrikel hypertrofi og nær firedoblet hos personer med hjertesvikt [49]. Forekomsten av plakk i aorta har også vist å øke risikoen for hjerneslag. I SPAF III studien var risikoen ca 16 % for dem med komplekse ( $\geq 4$  mm eller rørlige) plakk i aorta målt på transøsofageal ekkokardiografi jempført med ca 4 % hos høyrisikopasienter uten lignende plakk [50].

Perioperative hjerneslag forekommer hos 1 – 7 % av pasientene som gjennomgår hjertekirurgiske inngrep [23]. Forekomst av aterosklerotiske plakk i aorta, bruk og varighet av kardiopulmonær bypass er faktorer som øker den perioperative risikoen for hjerneslag [51].

## Atrieflimmer

Atrieflimmer øker den relative risikoen for hjerneslag 5.0 – 18.0 ganger beroende på om andre hjerterelaterte tilstander forekommer samtidig [2]. I Norge finnes det ca hundre tusen personer med atrieflimmer og insidensen har vært økende de siste årene. I utlendske befolkningsbaserte studier har forekomsten av atrieflimmer (AF) vist å ligge rundt ca 1 % av befolkningen med en økende insidens med økende alder. Prevalensen er ca 5 % hos dem over 65 år [2]. Gjennomsnittsalderen for en person med AF er rundt 75 år [23]. Den årlige risikoen for å rammes av hjerneslag i en uselektert gruppe pasienter med AF av non-valvulær etiologi er 3 – 5 % [49]. Atrieflimmer står for nærmere halvparten av alle kardioemboliske hjerneslag, spesielt hos eldre [52]. Hos yngre slagpasienter er det mulig at medfødte atriaseptumdefekter spiller en viktigere rolle. Framingham- studien viste en dramatisk økning av risikoen for hjerneslag assosiert med AF ved økende alder, fra 1.5 % i aldersgruppen 50 - 59 år til 23.5 % i aldersgruppen 80 - 89 år [53]. Ca 15 % av alle iskemiske slag er forbundet med atrieflimmer og hos pasienter over 70 år med iskemisk hjerneslag har mer enn en tredjedel atrieflimmer [54]. Omtrent to tredjedeler av alle slag som rammer personer med atrieflimmer har en kardioembolisk årsak [23]. Risikoen for å rammes av hjerneslag i forbindelse med AF er avhengig av faktorer som alder, varigheten av AF, forekomst av samtidig hjertesvikt og hypertensjon.

Antikoagulasjonsbehandling er effektiv til å forebygge hjerneslag hos personer med persisterende, og ikke minst, hos dem med kronisk AF. Fem randomiserte kliniske forsøk ( forkortet AFASAK, BAATAF, SPAF I, SPINAF og CAFA ) om primær prevensjon av slag ved atrieflimmer jempførte warfarinbehandling med placebo og fann en relativ risikoreduksjon på 33 - 86 % per år for iskemisk hjerneslag og en absolut reduksjon på 2.5 - 4.7 % per år [54].

En meta-analyse av data fra de fem første primærprevensjonsstudiene fant en insidens på 1.4 % i warfaringruppen for hjerneslag jmført med 4.5 % blant kontrollene, en risikoreduksjon på 68 % [23,55]. Mortaliteten og det kombinerte utfallet av hjerneslag, død eller systemisk emboli var også signifikant redusert i behandlingsgruppen.

Aspirin har ikke vist seg være like effektivt på å forebygge hjerneslag ved atrieflimmer som warfarinbehandling. Behandling med aspirin gir bare ca 20 % risikoreduksjon jmført med placebo [54]. I SPAF II studien gav warfarin (INR 2.0-4.5) en 50 % risikoreduksjon jmført med 325 mg aspirin/dag [56]. Blødningsrisikoen var i de fleste av disse studiene ikke signifikant forøket for warfarin: 1.0 % for placebo, 1.0% for aspirin og 1.3% for warfaringruppen.

Ximelagatran, som er en direkt trombinhemmer, er et preparat som kan tas som en fast dose uten behov for fast koagulasjonsmonitorering i form av regelmessige INR-målinger, kan i fremtiden bli et godt behandlingsalternativ til warfarin. I SPORTIF III og V- studiene fant man at ximelagatran forebygget hjerneslag og systemisk embolisme like effektivt som warfarin hos pasienter med AF [57]. Forekomsten av mindre og større blødninger til sammen var signifikant lavere i ximelagatran- gruppen, 31.7 % vs 38.7 % årlig,  $p < 0.0001$ .

## Diabetes mellitus

Kohort studier har vist at diabetes er en uavhengig risikofaktor for iskemisk, men ikke for hemorrahgisk, hjerneslag [4,58] med en relativ risiko på 1.5 - 3.0. I Framingham- studien fant man at den økte risikoen for hjerneslag på grunn av diabetes ikke blev redusert med alderen og var uavhengig av forekomst av hypertensjon [3]. I Framingham- studien var insidensen av ateroskrotisk infarkt fordoblet blant diabetikere, i alle aldersgrupper, hos kvinner som menn [2]. Også redusert insulinfølsomhet ser ut til å øke risikoen for å rammes av slag. En studie fant at risikoen for hjerneslag uansett etiologi er økt hos menn med metabolsk syndrom som i utgangspunktet ikke hadde diabetes, kardiovaskulær sykdom eller gjennomgått hjerneslag. Risikoen var 2.1- ganger økt for hjerneslag generelt og 2.4- ganger økt for iskemisk hjerneslag [59].

På verdensbasis ser diabetes mellitus type II ut å øke eksplosjonsarten med nærmest en estimert fordobling i årene 2000–2010 [3]. I enkelte befolkningsgrupper er prevalensen så høy som 20 % og mange med diabetes type II vet ikke om sin disposisjon. Mens streng blodsukkerkontroll med blodsukkernivåer nær inntil det normale reduserer antallet mikrovaskulære komplikasjoner som retinopati, nefropati og neuropati har studier ikke konklusivt kunnet vise at det minsker antallet makrovaskulære komplikasjoner som hjerneslag er et eksempel på [2,60]. Dog ser en streng kontroll av høyt blodtrykk ut å spille en ennå viktigere rolle hos diabetikere for å forebygge hjerneslag. En studie i Storbritannia blant type II diabetikere med aggressiv behandling av blodtrykk (  $< 150 / 85$  mmHg ) reduserte signifikant risikoen for slag med 44 % [61]. I en annen studie resulterte en strengere blodtrykkskontroll ( gjennomsnittlig blodtrycksverdi  $144 / 82$  mmHg ) i en 44 % relativ

risikoreduksjon jemført med et liberalere regime ( gj.sn. 154/87 mmHg ) [23]. Målet for diabetikere når det gjelder senkning av høyt blodtrykk bør ligge lavere enn hos andre, på < 130 / 80 mmHg.

## Blodfetterverdier

Forstyrrelser i blodfettverdier er en prekursor for aterosklerose. Mange studier har vist at serumlipider er en viktig modifierbar risikofaktor for koronar hjertesykdom, og pekt på en direkte forbindelse mellom kolesterol, LDL og insidensen av hjertesykdom. Forbindelsen mellom kolesterol og hjerneslag var lenge ikke like tydelig. Meta- analyser av prospektive studier har ikke vært konklusive når det gjelder forhøyede kolesterolverdier og risikoen for hjerneslag. Mange av disse studiene ble dog utført blant yngre befolkningsgrupper, fokuserte på forekomsten av hjertesykdom, tok ikke hensyn til undergrupper av hjerneslag, som ikke alle er av aterosklerotisk etiologi, og de forskjellige kolesterolkomponentene var ikke analysert separat. Når det sistnevnte har vært gjort har det vist seg at HDL har en beskyttende virkning på forekomsten av hjerneslag. Fra tidligere har det vært kjent at det foreligger en invers assosiasjon mellom HDL og koronar hjertesykdom. Kasus kontroll studier fant at HDL- konsentrasjonen var lavere hos hjerneslagpasienter, æven etter kontroll av andre risikofaktorer. Mortalitet knyttet til iskemisk hjerneslag har vist seg å være relatert til lave HDL- nivåer. I Northern Manhattan studien fant man en signifikant beskyttende dose-respons relasjon mellom HDL og iskemisk hjerneslag [62]. Denne forbindelsen kunde ses hos eldre personer og blant forskjellige etniske grupper som hvite, afro- og latinamerikaner.

Studier som har brukt ultralydsdiagnostikk til å påvise forekomsten av aterosklerose i karotisarteriene og til å måle intima-media tykkelsen i disse har kastet mer lys på forbindelsen mellom blodfettverdier og risikoen for hjerneslag. Graden og progresjonen av aterosklerose i den ekstrakraniale delen av karotis viste seg å være direkte relatert til kolesterol- og LDL- nivåene og inverst relatert til HDL- nivåene i blodet [63,64]. En prospektiv studie, the Honolulu Heart Program, viste en kontinuerlig og progressiv økning i forekomsten av både koronar hjertesykdom og tromboembolisk slag med stigende kolesterolnivåer, med en relativ risiko på 1.4 mellom høyeste og laveste kvartilen [65]. The Multiple Risk Factor Intervention Trial ( MRFIT- studien ) fant at mortaliteten av iskemisk hjerneslag var større blant menn med høye kolesterolverdier [66]. Den samme studien viste en paradoksal økning av hemorragiske hjerneslag ved lave kolesterolverdier. Her hadde menn med diastolisk blodtrykk  $\geq 90$  mmHg og kolesterolverdi  $< 4.24$  mmol/l tre ganger høyere risiko for intracerebral blødning enn menn med samme blodtrykksverdier men med høyere kolesterolverdier. Tidligere studier fra Framingham beskrev også en U- formet relasjon mellom totalt kolesterolnivå i serum og insidensen av hjerneslag [3]. Også en oversiktsstudie av japanske og kinesiske studier viste en trend mot økt risiko for hemorragisk ( RR 1.27; 95% CI, 0.84-1.91 ), og redusert risiko for iskemisk hjerneslag ( RR 0.77; 95% CI, 0.57-1.06 ) ved synkende kolesterolverdier [4].

Andre lipidmarkører, som forhøyet lipoprotein a kan også tenkes være en risikofaktor for hjerneslag, spesielt hos pasienter med tidlig debuterende cerebral infarkt [67].

I kjølfaret av prospektive studier med statinbehandling av koronarkarspasienter merket en at de som fikk statiner hadde merkbart mindre risiko for hjerneslag [68]. To andre store studier der hjerneslag var et på forhånd fastsatt utfall hos personer med koronarkarssykdom og normale til lett forhøyde kolesterolverdier viste også signifikant reduksjon i insidensen av hjerneslag [69,70]. CARE- studien, som var en sekundærprevensjonsstudie, viste en 32 % risikoreduksjon mens LIPID- studien, en primærprevensjonsstudie, viste en 20 % risikoreduksjon for hjerneslag. Meta-analyser på en del statinstudier har funnet en 29 % nedsatt risiko for slag og en 22 % reduksjon i mortalitet overlag [42]. En meta-analyse av statinernas effekt på forebygging av hjerneslag fant at hver 10 % reduksjon i LDL- nivået reduserte risikoen for slag med 15.6 % [71]. Ingen økning av hemorrahgisk hjerneslag kunde ses ved statinbruk.

Foruten at virke direkte lipidsenkende, stabiliserer og minsker statiner aterosklerotiske plakk, hvorav den stabiliserende innvirkningen er blant de mest fordelaktigste egenskapene. En del kliniske studier har også kunnet ved ultralydsmåling vise en effekt av statiner på tilbakegang av aterosklerotisk plakk i karotis. I tillegg kan statiner muligens virke neuroprotektivt og påvirke återhenting etter et hjerneslag på et fordelaktig vis [72]. I tillegg fant en studie at bruken av statiner hos aterosklerotiske pasienter virket beskyttende med hensyn på forekomst av sepsis [73]. Dette kan peke ytterligere på at statiner har en betennelsesdempende effekt.

## Røyking

En stor mengde data viser at røyking er en viktig og vanlig forekommende risikofaktor for hjerneslag [2,4,23,74-75]. I kasus kontroll studier har en funnet at effekten av sigarettøyking er signifikant også etter justering for andre faktorer og her fremgikk også en dose- respons relasjon. Prospektive studier har verifisert disse funnene både hos menn og hos kvinner. Den estimerte relative risikoen er mellom 1.5 og 2.5. The Honolulu Heart Study viste at røyking var en uavhengig prediktor for iskemisk hjerneslag med en anpasset relativ risiko på 2.5 for menn og 3.1 for kvinner. En meta- analyse av 32 studier fann en relativ risiko for hjerneslag hos røykere på 1.5 [76]. Risikoen for hjerneslag er ca to ganger forhøyet hos storøykere (> 40 sigaretter per dag) jmført med dem som røyker mindre enn 10 sigaretter per dag. Angående de forskjellige undergruppene av hjerneslag var risikoen forbundet med sigarettøyking størst for subaraknoidal blødning, intermediær for hjerninfarkt og lavest for hjerneblødning [3,42].

Røyking er sterkt relatert til utviklingen av aterosklerose i arteria carotis [77]. Også passiv røyking har vist seg å øke progresjonen av aterosklerose [78] og således øker også eksponering for passiv røyking risikoen for hjerneslag [79]. Andre biologiske mekanismer foruten aterosklerose som røyking kan tenkes å øke risikoen for hjerneslag på er økt viskositet av blodet, hyperkoagulabilitet, økt fibrinogennivå, økt plateaggregasjon og økt blodtrykk [80].

Data fra prospektive kohortstudier har vist at røykeslutt leder til redusert risiko for hjerneslag. Data fra the Nurses' Health Study viste at den økte risikoen for iskemisk hjerneslag forsvant

to år etter røykeslutt mens Framingham- studien igjen viste at risikoen for tidligere røykere nærmet seg den for de som aldri røykt innen en fem års periode etter røykeslutt.

At oppmane individer som røyker til at slutte er en viktig preventiv åtgjerd. En randomisert intervensjonsstudie på 1445 britiske menn viste at etter ti år hadde 53 % flere av dem i intervensjongruppen sluttet å røyke [128].

## **Fysisk aktivitet**

Fysisk aktivitet har vist seg å redusere risikoen for slag [6]. Mengden har vist seg å være inverst relatert til risikoen for slag og den beskyttende effekten av fysisk aktivitet ser ut at gjelde iskemisk hjerneslag, intracerebral- så vel som subaraknoidal blødning [4]. I Framingham studien var fysisk aktivitet assosiert med en lavere insidens av hjerneslag hos personer med en gjennomsnittsalder på 65 år. Hos menn var den relative risikoen 0.41 men her kom ingen beskyttende virkning frem for kvinner [81]. Andre studier, som the Honolulu Heart Program [82] og the Oslo study [83], har også vist en beskyttende effekt av fysisk aktivitet hos menn. Dog viste både the Copenhagen City Heart Study [84], the Nurses' Health Study [85] og en norsk studie [86] en invers relasjon mellom mengden fysisk aktivitet og insidensen av hjerneslag hos kvinner. I the Northern Manhattan Stroke Study pekte resultatene på at fysisk aktivitet på fritiden vare fordelaktig for alle alderer, kjønn og etniske grupper som medvirket i studien [87].

Center for Disease Control og National Institute of Health i USA anbefaller moderat fysisk aktivitet av minimum 30 min. varighet de fleste, helst alle, dagene i uken [88,89]. Data fra USA tyder på at kanskje så mye som 60 % av den voksne befolkningen og så mye 70 – 80 % av eldre kvinner ikke når opp til den anbefalte mengden [3]. Fysisk inaktivitet øker risikoen for slag med en faktor på 2.7 [2]. Den beskyttende virkning fysisk aktivitet har er troligvis en kombinasjon av positiv virkning på blodtrykk, vekt, kolesterol og glukosetoleranse [90]. Den beskyttende effekten kan såtilvida delvis formidles gjennom innvirkning på forekomsten av forskjellige kjente risikofaktorer så som just høyt blodtrykk, kardiovaskulær sykdom og insulinresistens.

Målet burde være å øke andelen av befolkningen som egner seg åt regelbunden mosjon, og minske andelen som ikke egner seg åt noen form av mosjon i det hele tatt, spesielt blant de personer som er 65 år og eldre.

## **Diett**

Middelhavsdiett, et stort inntak av frukt og grønt samt en kost rik på flerumettede fettsyrer har vist å vare assosiert med en minsket risiko for slag [4,91]. Grønsaker og frukter kan virke beskyttende gjennom deres rikelige innhold av antioksidanter og kalium. Antioksidanter som vitamin C, vitamin E og betakaroten beskytter mot skadelig innvirkningen av frie radikaler og



dette kan tenkes være en viktig faktor i interaksjonen med LDL. Frie radikaler oksiderer LDL som medvirker i utviklingen av aterosklerotiske plakk. En oversiktsstudie av 121 engelskspråklige publikasjoner mellom årene 1979 og 2004 på eksperimentelle, observasjonelle og kliniske studier om dietære faktorer og risiko for hjerneslag konkluderer med at kost rik på frukt, grønnsaker, fullkorn, folat og fet fisk hver for seg er med og reduserer risikoen for hjerneslag [92]. Inntak av 1 g  $\omega$ -3 flerumettede fettsyrer daglig viste et fordelaktig resultat med hensyn på mortalitet, hjertinfarkt og hjerneslag [93]. Melk, kalsium og magnesium har også vært assosiert med redusert risiko for hjerneslag [2,94-96].

Et stort intak av natrium i kosten medvirker til å øke risikoen for hypertensjon og kan således være assosiert med økt risiko for hjerneslag [3]. Kalium ser i sin tur ut til å ha en beskyttende effekt [4]. Således kan kost som har lavt natriuminnhold og er rik på kalium bidra til å senke blodtrykket hvilket i sin tur reduserer risikoen for hjerneslag.

Kasus kontroll studier har vist en assosiasjon mellom moderat forhøyede serumnivåer av aminosyren homocystein og risikoen for vaskulær sykdom, hjerneslag inkludert. En metaanalyse av prospektive studier fant at homocysteinnivå i serum over 5  $\mu$ mol/l var forbundet med økt risiko for slag ( RR 1.59; 95% CI 1.29-1.96 ) etter korrigering for kjente risikofaktorer [97,4]. Genetiske og miljømessige årsaker til økt homocysteinnivå har vært foreslått som en påvirkningsbar determinant for kardiovaskulær og cerebrovaskulær sykdom. Økt homocysteinnivå har vært assosiert med en to- til tre- foldig økning i risiko for iskemisk hjerneslag. Framingham studien fant at mangel på folat, vitamin B12 og pyridoxin ( vitamin B6 ) stod bak hoveddelen av av de forhøyde homocysteinnivåene i kohorten [2,98]. En kinesisk studie fant nylig at forhøyede homocysteinnivåer var en uavhengig risikofaktor for aterosklerose i karotis og at graden av aterosklerose var sterkt korrelert med homocysteinnivå i serum. Folat og vitamin B12- nivåene i blodet korrelerte negativt med homocysteinnivået [99].

Innledende forsøk har vist at tilskudd av folat og vitamin B6 og B12 senker homocysteinnivå i plasma med ca 25 – 30 % [100]. The Vitamin Intervention in Stroke Prevention study ( VISP- studien ) lykkedes dog ikke vise at høydose supplement av folat, vitamin B6 og B12 minsket risikoen for nye slag eller hjertinfarkt etter to år [101,102]. Resultat fra HOPE- 2 studien er å vente innen kort der forsøkspersonene har vært randomisert til å innta 2.5 mg folsyra, 50 mg vitamin B6 og 1 mg vitamin B12, eller placebo og blitt fulgt i ca fem års tid [100].

## Alkohol

Alkohol som en risikofaktor for hjerneslag er kontroversiell og troligvis dose-relatert. Data fra Northern Manhattan studien pekte på en J- formet assosiasjonskurve mellom alkoholbruk og hjerneslag med en forhøyet risiko for dem med et stort alkoholbruk og en beskyttende effekt av alkohol for dem som drakk små eller moderate mengder jmført med dem som ikke drakk alkohol i det hele tatt [103]. Også en oversiktsstudie fant denne J- formete assosiasjonen mellom moderat alkoholbruk og hjerneslag. En omfattende prospektiv kohortstudie av mannlige leger fant også en beskyttende effekt av moderat alkoholkonsum for iskemisk hjerneslag. Her fant en relativ risiko på 0.79 ( 95% CI, 0.66-0.94 ) for alle typer av slag

[104]. Nyere analyser av datane brukt i disse studiene har dog vist at den beskyttende effekten av moderate mengder alkohol er kraftigt overdreven.

Prospektive kohortstudier har vist at alkohol har en direkt doseavhengig effekt på forekomst av hemorragisk hjerneslag [105,106]. For cerebralt infarkt har et kronisk høyt alkoholbruk og akutt intoksikasjon vist å være assosiert med en økt risiko hos unge voksne ved å bland annet øke risikoen for subaraknoidal blødning [107,108]. Flere studier på japaner som spesifikt sett på iskemisk hjerneslag viste ingen beskyttende effekt av alkohol hvilket kan tyde på at alkoholens beskyttende effekt kan variere beroende på etnisk tilhørighet [109]. Den estimert relative risikoen for hjerneslag ved stort alkoholbruk ( > 5 enheter per dag ) er 1.0 - 3.0. Ulike mekanismer som via alkohol kan øke risikoen for hjerneslag er hypertensjon, hyperkoagulasjonstilstand, hjertearytmier og reduksjon av blodfløde i hjernen. Det finnes dog holdepunkter på at moderat konsum kan øke andelen HDL- kolesterol, minke risikoen for koronarkarssykdom og øke mengden endogent t PA [2].

Konklusjonen er då kanskje at en reduksjon av mengden alkohol som brukes i befolkningen til moderate nivåer på under 2 porsjoner per dag kan forvente å redusere insidensen av hjerneslag.

## **Karotisstenose**

Aterosklerose av karotis interna er en viktig risikofaktor for iskemisk slag og står bak ca en femtedel av alle iskemiske hjerneslag [110]. Karotisstenose > 75 % og progredierende stenose er assosiert med økt risiko for ipsilateralt infarkt. Risikoen er ca 1.7- ganger øket og gir en årlig risiko på 5.5 % [4]. I Framingham- studien var prevalensen av karotisstenose > 50 % hos individer mellom 66 og 93 år lav, omfattende ca 7 % av kvinnene og ca 9 % av mennene.

Asymptomatiske individer med karotisstenose kan gjerne erholde behandling med statin og platehemmer, fortrinnsvis aspirin [4]. Hos pasienter med nylig innsatte symptomer på karotisstenose har en behandling med kombinasjonen klopidogrel og aspirin vist seg være mer effektiv enn behandling med aspirin alene ved å redusere forekomst av asymptomatisk embolisasjon [129]. Endarterektomi hos symptomatiske pasienter med > 70 % stenose i den ekstrakraniale delen av a. carotis interna er effektiv preventiv behandling såtilvide at det kan utføres med tilstrekkelig liten perioperativ risiko (< 3- 5 %) [130,131]. Number needed to treat, NNT, er bare 6 for symptomatisk alvorlig stenose, for symptomatisk moderat stenose er NNT 15 og for asymptomatiske pasienter med karotisstenose er NNT 50. Kirurgi er like fordelaktig hos eldre som hos yngre symptomatiske pasienter. Undersøkelser har vist at fordelene med behandlingen er større hvis endarterektomien utføres tidlig [132,133]. Så at utsette inngrepet reduserer ikke den perioperative mortaliteten eller morbiditeten, men hvis en symptomatisk pasient klarer seg i et eller to år uten at få et hjerneslag reduseres risikoen for hjerneslag markant også uten kirurgi [134].

Hos asymptomatiske pasienter under 75 år som hadde  $\geq 70\%$  stenose av karotis på ultralyd halverte umiddelbar karotisendarterektomi 5- års risiko for hjerneslag i en studie [135,90]. NNT var 16 i denne studien. Enligt en del analyser skulle karotisendarterektomi være kostnadseffektivt også hos asymptomatiske pasienter med  $\geq 60\%$  stenose og hos symptomatiske mer  $\geq 50\%$  stenose [136]. En stor studie på asymptomatiske pasienter med stenose i a. carotis interna viste at kirurgisk behandling reduserer risikoen for slag [136a]. 3120 pasienter, med  $> 70\%$  karotisstenose men uten symptomer det siste halvåret, ble i perioden 1993 - 2003 randomisert til kirurgi eller observasjon. Kirurgisk behandling halverte risikoen for hjerneslag under oppfølgingsperioden på fem år, fra 12 % til 6 % hos asymptomatiske pasienter under 75 år. I denne studien var den perioperative risikoen 3 %. Det ble funnet en signifikant reduksjon i risikoen for hjerneslag også i undergrupper som var uavhengig av kjønn, stenosegrad  $> 70\%$  og alder (  $< 65$  år eller 65 - 74 år ) mens det ikke var noen signifikant forskjell hos pasienter som var eldre enn 75 år.

Hos pasienter med betydelig karotisstenose og som er aktuelle for hjertekirurgi kan endarterektomi føre eller eventuelt under den aktuelle prosedyren drastisk minske risikoen for perioperative hjerneslag.

Angioplastikk og stenting har i flere studier vist seg være like effektiv behandling som endarterektomi på den ekstrakranielle delen av a. carotis interna og flere studier er under bearbeiding [137,138]. Angioplastikk er den ende mulige intervensjonen på stenoser i de vertebrobasilare og intrakranielle karene. Stenting er også en mulig behandling ved arteriedisseksjon. Et av problemene har vært at stentene ikke alltid har vært godt anpasset for cerebrovaskulært bruk [139]. Bruk av cerebroprotektive gjenstander har også redusert sykkeligheten forbundet med angioplastiske inngrep [137]. Pasienter med symptomatisk intrakraniell stenose har en ikke funnet å få noen fordel av antikoagulasjon [90].

## Transiskemisk anfall

Transiskemisk anfall, TIA, definert som forbigående fokalt nevrologisk utfall som varer  $< 24$  timer, er en viktig risikofaktor for slag. Risikoen for slag er så høy som 10.5 % i den etterfølgende tre måneders perioden [111]. Risikoen er størst den første uken. Et etterfølgende slag inntreffer oftest i det samme kargebetet som det initiale transiskemiske anfallet. Risikoen for hjerneslag er ca 30 % de neste fem åren etter et TIA [112] og den kombinerte 10 års-risikoen for hjerneslag, hjertinfarkt og død av vaskulær årsak er 42.8 %. Omtrent 15 % av alle slag foregår av et TIA [6]. Distinksjonen mellom TIA og iskemisk hjerneslag har blitt mindre viktig etterhvert som mange av de preventive åtgjørdene kan appliseres på begge gruppene av pasienter. Med bedre bildediagnostiske muligheter har en funnet at mange pasienter med symptomatologi varende  $< 24$  h egentlig har et diagnostiserbart infarkt. Ca en tredjedel av anfallen med neurologiske utfall karakterisert klinisk som TIA kan ses som milde infarkter på basen av MR- fund [113].

Behandlingen for TIA er rask utredning av den underliggende etiologien for anfallet, preventive åtgjørdere mot aktuelle modifierbare risikofaktorer og antitrombotisk medikasjon [2,114].

Forbedringspotentiale finnes når det gjelder å henvise TIA- pasienter raskt videre for nærmere utredning [115].

## Migrene

Migrene er assosiert med hjerneslag [116]. Særlig har den økte risikoen kunnet knyttes til migrene med aura. Kvinner som har migrene med aura som i tillegg røyker, har høyt blodtrykk eller bruker p-piller ser ut at ha økt risiko til å rammes av slag. Hva denne assosiasjonen til migrene og økt risiko for å rammes av slag består i har en ikke sikkert kunne faststille. Mulige forklaringer er hypoteser om forstyrrelser av blodflødet, vaskulær hyperreaktivitet og unormal produksjon av vasoaktive substanser bland andre.

## Graviditet

Risikoen for å rammes av slag i noen form i tilknytning til graviditet er øket. En studie viste at risikoen var 2.4 ganger høyere hos gravide og under de seks første ukene i puerperiet jmført med ikke-gravide kvinner av samme etnisitet og alder [117]. Riskoen for iskemisk slag var ikke økt under graviditeten *per se* men økte 8.7- foldig under de første seks ukene postpartum. I en annen studie viste det seg at de tre dagene rundt forlossningen var spesielt knyttet til en øket risiko for å rammes av slag [118]. Prevalensen var totalt 34.2 per 100 000 graviditeter, SA ikke inkludert, med 9.2 for iskemisk slag, 8.5 for hjernblødning og 0.6 for cerebral venøs trombose, 15.9 var av en ikke spesifisert kategori cerebrovaskulære utfall [6].

## Hormonsubstitusjon

Flere studier har vist øket risiko for slag hos kvinner som har brukt hormonsubstitusjon etter menopausen. I en studie økte østrogen, i kombinasjon med progestin, risikoen for iskemisk hjerneslag med 44 % uten at ha noen innvirkning på forekomst av hemorragiske slag [119]. Den økte risikoen var til stede i alle aldersgrupper i studien. I et forsøk der man gav østrogen til kvinner etter hysterektomi, uten progestin i tillegg, økte risikoen for slag med 39 % [120]. Ingen andre studier har heller kunnet påvise noen redusert risiko for å rammes av slag ved bruk av hormonterapi hos kvinner etter menopause [6]. Det pågår dog forsøk med reseptor-spesifikke (SERM-) østrogener som kanskje kunde vise seg å ha en fordelaktigere virkning på blodkarene.

## Sekundær prevensjon

Akutt behandling etter et første gangs slag og sekundær prevensjon for å forhindre nye tilfeller overlapper delvis hverandre. Det er særdeles viktig å utrede etiologien bak det første slaget så grundig som mulig så at åtgjerdelse mot spesifikke risikofaktorer hos pasienter kan settes inn. Individer med tidligere hjerneslag eller TIA er blant dem med høyest risiko for å rammes av hjerneslag generelt, med en relativ risiko på ca 2.5 [140]. Nye hjerneslag medfører økt morbiditet og mortalitet hos de som rammes av slag tidligere.

Sekundær prevensjon består i mange avseender av samme slags åtgjerder som ved primær forebygging av slag. Av at kontrollere, og om mulig redusere, aktuelle riskofaktorer, øke de beskyttende faktorene, av medikamentell behandling og eventuell bruk av andre aktuelle intervensjoner som for eksempel endarterektomi av karotis.

## Blodtrykk

Blodtrykksreduksjon er fortsatt den viktigste åtgjerden for å redusere sannsynligheten for å rammes av hjerneslag, også ved sekundær prevensjon. Dette gjelder for forebygging av både iskemiske og hemorhagiske hjerneslag. Medikamentell behandling for å senke blodtrykket har vist en signifikant reduksjon i forekomsten av alle typer hjerneslag, hjertinfarkt og andre vaskulære hendelser [141]. Det har blitt vist i studier der pasienter både med og uten høyt blodtrykk var inkludert. Det er dog fortsatt uavklart om en spesiell gruppe antihypertensive eller en spesiell type legemiddel innen en av disse gruppene, har noen fordeler jmført med andre antihypertensive hos pasienter med gjennomgått iskemisk hjerneslag [140]. Det finns ikke mange store studier tilgjengelig som har sett på fordeler med spesifikk antihypertensiv medikasjon ved sekundær prevensjon. En meta-analyse av syv randomiserte studier med totalt over 15 500 pasienter med iskemisk hjerneslag, TIA eller intrakraniell blødning, og med en oppfølgingstid på 2 - 5 år, viste en signifikant reduksjon av forekomsten av nye slag ved bruk av diuretika og ved kombinasjon av diuretika og ACE-hemmere. Det ble ikke vist noen signifikant reduksjon ved bruk av betablokkere eller ACE- hemmere alene [141]. Forfatterne påpekte at utfallet ved bruk av spesielt betablokker kan ha vært falskt neutral grunnet relativt litet pasientgrunnlag i hver gruppe. I studien var reduksjonen i utfallsraten riktig nok relatert til hvor mye blodtrykksnivået ble redusert.

Fordeler med og bruk av ACE- hemmere har vært mye diskutert. Som tidligere nevnt jmførte HOPE- studien effekten av ramipril med placebo hos over tusen individer med tidligere slag eller TIA [123]. Her fant man en 24 % risikoreduksjon ( 95%CI, 5-40 ) for det samlede utfallet av hjerneslag, hjertinfarkt og vaskulær mortalitet. På basen av denne studien kan det se ut som at blodtrykksbehandling med den aktuelle ACE- hemmeren muligens kan reduserer risikoen for nye slag med en tredjedel hos individer som allerede hatt slag. I denne studien var den gjennomsnittlige reduksjonen i blodtrykk ikke spesielt stor ( 3/2 mmHg ), men dette kan ha vært en følge av metodiske målefeil.

I PROGRESS-studien (perindopril PROtection aGainst REcurrent Stroke Study) testet en effekten av ACE- hemmeren perindopril og kombinasjonen ACE-hemmere og diuretika hos seks tusen pasienter som hadde hatt slag eller TIA [142]. En del av pasientene hadde i utgangspunktet hypertensjon, andre ikke. Kombinasjonsregimet gav en risikoreduksjon på 43 % ( 95% CI, 30-45 ) for nye slag og 40% risikoreduksjon ( 95% CI 29-49 ) for større vaskulære komplikasjoner. Den absolutte risiko ble redusert fra 14 % i kontrollgruppen til 10 % i intervensjonsgruppen. Den årlige risikoen for hjerneslag var 3.8 % hos kontrollpersonene og 2.7 % hos behandlingsgruppen. Effekten kunde ses både i den hypertensive og den normotensive gruppen. Dog kunde ingen signifikant fordel ses ved behandling av ACE-hemmere alene.

Ved valg av antihypertensiv medikasjon er det relevant at ta hensyn til andre sykdomstilstander pasienten har. Viktigst her er hjertesykdom, diabetes og nyresvikt. Her vil man ofte gjerne gi ACE- hemmer, eller hvis pasienten får bivirkninger av dette, angiotensin II- antagonist, eventuelt tillegg av andre antihypertensive beroende på indikasjon [143]. Spesielt hos diabetikere skal en være ekstra aggressiv ved å behandle et høyt blodtrykk. Her er ACE- hemmere / AII- antagonist førstevalg men i tillegg kreves ofte minst et tilleggsmedikament da en sjelden kommer til mål med monoterapi [140]. Alvorlig nyresvikt og forekomst av signifikant aortastenose hos pasienten er dog en klar kontraindikasjon mot å bruke ACE- hemmere eller angiotensin II-antagonister [144].

## **Hjertesykdom og atrieflimmer**

Individer med hjertesykdom og cerebralt infarkt er en høyrisikogruppe for å rammes av nye slag. Pasienter som har hatt et iskemisk hjerneslag og har høy sannsynlighet for å få kardiogene embolier burde generelt bli behandlet med antikoagulantia.

Antikoagulasjonsbehandling minsker markant risikoen for nye tilfeller av kardioemboliske slag der årsaken er atrieflimmer ( 60 % relativ reduksjon ) eller hjertinfarkt. Behandling med warfarin hos individer med AF er alltså effektivt også ved sekundær prevensjon. I European Atrial Fibrillation Trial, en stor placebokontrollert studie med AF - pasienter som nylig hadde hatt et TIA eller et mindre slag, såg en på utfallet i tre grupper: de som fikk warfarin (INR 2.0- 4.0), de som fikk aspirin ( 300 mg/dag ) og de som fikk placebo. Forekomsten av nye slag, som var 12 % i placebogruppen, ble redusert med 17 % i aspiringruppen og med 66 % i warfaringruppen [145, 54]. American Stroke Association anbefaller at enhver pasient med AF og nylig gjennomgått slag eller TIA burde bli behandlet med warfarin ( INR- mål 2.5 ) hvis ingen klare holdepunkter taler emot dette [140]. Det anbefalles oppstart innen to uker etter et iskemisk slag eller TIA hvis det ikke foreligger et stort infarkt eller ukontrollert hypertensjon. Det finnes ingen klare holdepunkter for at antikoagulasjon i kombinasjon med platehemmere skulle minske risikoen for slag hos denne gruppen pasienter. Hos de med AF som rammes av iskemisk hjerneslag eller TIA til trots for adekvat antikoagulasjon har en heller ingen data som skulle tilsa at intensivering av behandlingen ( INR > 2.0 - 3.0 ) eller tilleggsmedikasjon med en platehemmere skulle beskytte i høyre grad for fremtidige iskemiske hendelser. Tvert emot øker disse åtgjerdene risikoen for blødningskomplikasjoner betydelig. Ca 1/3 av individene med AF og iskemisk slag har også noen annen klar potensiell risikofaktor for slag. Hos disse pasientene kan det være aktuelt å vurdere også annen form av terapi.

Ved mekanisk hjerteventil, fersk hjertinfarkt, trombe i venstre ventrikkle og ved dilaterende kardiomyopati anbefales også bruk av warfarin.

Hos pasienter med klare kontraindikasjoner for warfarinbehandling anbefales behandling med aspirin 325 mg/ dag.

I det akutte forløpet ( 1 - 2 uker ) etter hjerneslag eller TIA der den antatte årsaken er kardioembolisk har heparinbehandling ikke vist å ha noen tilleggseffekt utover acetylsalisylsyre for å forhindre nye embolier.

## Bruk av platehemmere

Behandling med platehemmere i tillegg til at en kontrollerer befintlige risikofaktorer hos hjerneslagpasienter er viktig ikke minst for at pasienter dør oftere på grund av koronarkarsykdom enn av hjerneslag [134]. Platehemmere har vist seg effektive i at redusere insidensen for alvorlige slag etter mindre slag og TIA. The Antiplatelet Trialists Collaboration gjorde en meta-analyse for å undersøke effekten av platehemmere i 142 randomiserte studier med totalt 73 247 høyrisiko pasienter med ulike manifestasjoner på aterosklerotisk sykdom som ustabil angina, hjertinfarkt, TIA eller slag [146-148]. De fant at bruk av platehemmere i mer en to år reduserte risikoen for nye vaskulære hendelser høyst signifikant (  $p < 0.00001$  ). Platehemmere reduserte risikoen for slag med 31 %, for hjertinfarkt med 35 % og for vaskulær død med 18 %. Overlag reduserte bruk av platehemmere risikoen med 27 % for noen av disse utfallene, mens pasienter med tidligere slag eller TIA hadde 22 % risikoreduksjon for noen av utfallene. Pasientene hadde lik fordel av behandling med platehemmere generelt, til tross for en del variasjon, uansett alder, kjønn, forekomst av hypertensjon eller diabetes. **Acetylsalisylsyre** kunne herledes til å stå for ca 25 % reduksjon av risiko for noen av disse tre utfallene. Aspirin alene stod for ca 30 % reduksjon i risiko for hjerneslag [148.]. En liten meta-analyse på 10 randomiserte studier med over seks tusen pasienter som fikk aspirin eller placebo etter et mindre slag eller transiskemisk anfall konkluderte med at aspirin gitt i en hvilken som helst dose over 30 mg/dag reduserer raten av vaskulære utfall med 13 % [149].

Swedish Aspirin Low-Dose Trial, SALT-studien, jemførte aspirin 75 mg/dag med placebo hos 1360 pasienter med mindre slag eller TIA [150]. Pasientene ble fulgt i over to år og det primære utfallet ble målt i antall slagtilfeller og mortalitet over lag. Det ble funnet en relativ risikoreduksjon på 18 % til fordel for aspirin og forskjellen var statistisk signifikant,  $p = 0.02$ . Den relative risikoreduksjonen for slag, hjertinfarkt eller vaskulær død var 17 % og likeså statistisk signifikant.

En hollensk studie, the Dutch TIA Trial, jemførte aspirin 30 mg/dag med en dose på 283 mg/dag hos 3131 med tidligere slag eller TIA [151]. Her fant en at den lavere dosen aspirin ikke var signifikant mindre effektiv enn den høyere dosen. 14.7 % vaskulære utfall (slag, hjertinfarkt eller vaskulær død) hos gruppen som fikk 30 mg aspirin per dag jemført med 15.2 % hos dem som fikk 283 mg aspirin per dag.

En britisk studie publiserte likeså sine resultat samme år som de to foregående [152]. Her ble 2435 pasienter med tidligere slag eller TIA randomisert til behandling med 1200 mg aspirin per dag, 300 mg aspirin per dag eller placebo og fulgt i gjennomsnitt i fire år. Utfallet ( slag, hjertinfarkt eller vaskulær død ) var likt i begge gruppene som fikk aspirin og ingendere dosen var signifikant bedre enn placebo. Når resultatene fra de to aspirin-gruppene slogs sammen fant forfatterne en signifikant 15 % reduksjon i det kombinerte utfallet men bare 7 % reduksjon i forekomst av alvorlige slag og død og enbart 3 % reduksjon av alvorlige slag og død av vaskulær årsak.

I ESPS-2 studien fant man at 50 mg aspirin per dag resuserte risikoen for slag med 18 % og med 13 % for slag og død hos pasienter med tidligere slag eller TIA [153].

Aspirin in Carotid Endarterectomy- studien undersøkte forskjellige doser aspirin for å motvirke perioperative aterotrombotiske hendelser hos pasienter som gjennomgikk endarterektomi av karotis [154]. Studien omfattet 2849 pasienter og en fant at risikoen for hjerneslag, hjertinfarkt og død mellom 30 dager og tre måneder etter inngrepet var lavere for de pasienter som fikk 81 mg eller 325 mg aspirin daglig enn for de som fikk 650 mg eller 1300 mg aspirin.

Siden slutten av 90- tallet har Food and Drug Administration i USA anbefalt bruk av 50 til 325 mg aspirin daglig i preventivt syfte for å forhindre iskemiske hjerneslag [155].

Doser på 75 mg til 320 mg aspirin er mest brukt idag.

De negative effektene med aspirinbruk er relatert til gastrointestinale plager så som smerter i epigastriet, ulcus, gastritt og gastrointestinal blødning og disse er doserelatert [148]. I både UK-TIA studien og the Dutch TIA trial var blødningskomplikasjonene hyppigere i gruppene som fikk aspirin i høy dose. Alle blødningstilfellene relatert til aspirinbruk tros ikke være dose-relatert [147].

European Stroke Prevention Study, ESPS-2, jemførte aspirin 50 mg/dag, **dipyridamol** 400 mg/dag og kombinasjonen aspirin og dipyridamol med placebo hos 6602 pasienter med tidligere slag eller TIA [153]. Her var kombinasjonen mer effektiv i at redusere forekomsten av nye slag ( 37 % relativ risikoreduksjon ) enn aspirin (18 %) eller dipyridamol (16 %) alene. Hva gjelde det kombinerte utfallet av hjerneslag og død var kombinasjonsterapien assosiert med 24 % relativ risikoreduksjon. Jemført med aspirin var kombinasjonsterapien assosiert med 13 % ( 95% CI, 0-25%,  $p=0.056$  ) relativ risikoreduksjon når det gjalt hjerneslag og død og med 22 % ( 95% CI, 9-33% ) relativ risikoreduksjon gjeldende slag, hjertinfarkt og vaskulær død. Tidligere studier hadde vist at kombinasjonen av dipyridamol og aspirin var assosiert med bare 3 % reduksjon av vaskulære hendelser jemført med aspirin.

En meta-analyse [156] av studier der kombinasjonsregimet var et av behandlingsalternativen viste at av de 2473 pasienter med tidligere slag eller TIA som hadde fått aspirin i kombinasjon med dipyridamol gjennomgikk 14.6 % en vaskulær hendelse jemført med 17.2 % av de 2436 pasientene som bare fikk aspirin, en relativ risikoreduksjon på 15 %,  $p=0.012$ . En oversiktsartikkel over alle dipyridamol- studiene konkluderte med at dipyridamol pluss aspirin reduserer oddsen for ikke- fatalt slag med omtrent 25 % over aspirin alene ( 99% CI, 0.09-0.42,  $p=0.005$  ) men reduserer ikke insidensen av hjertinfarkt og vaskulær død.

Hodepine er den vanligste bivirkningen rapportert ved bruk av dipyridamol og en del pasienter tolererer ikke medikamentet pga persisterende hodepine. Forekomst av blødning blev rapportert hos ca 5 % av pasientene som fikk dipyridamol, og blødning forekom hos nesten 9 % av dem som mottok kombinasjonsregimet i ESPS-2 studien. Gastrointestinal



blødning forekom hos 1.6 % hos pasientene som fikk dipyridamol alene og hos 1.7 % hos dem som fikk placebo.

**Klopidogrel** blokkerer aktiveringen av blodplatene gjennom å hemme bindningen av ADP til dess reseptor på platenes overflate. En stor internasjonal sekundærprevensjons- studie, Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events- CAPRIE, såg på den relative effekten av 75 mg klopidogrel, og 325 mg aspirin, hos høyrisikopasienter og reduksjon i risiko for iskemisk slag, hjertinfarkt og død av vaskulær årsak [157]. 19 185 individer med nylig iskemisk slag, hjertinfarkt eller symptomatisk perifer vaskulær sykdom, ble fulgt i opp til tre år. Resultatet av studien viste en signifikant risikoreduksjon på 8.7 % i favør for klopidogrel ( CI 95%, 0.3-16.5%,  $p=0.043$  ) og en absolut risikoreduksjon på 0.51% ( NNT= 200 ). Der var ingen signifikant forskjell i forekomst av bivirkninger mellom de to behandlingsregimene. Spesielt viktig her var at det ikke var noen økt forekomst av neutropeni i gruppen som ble behandlet med klopidogrel. For slagpasientene var det en ikke-signifikant fordel for klopidogrel ( relativ risikoreduksjon 7.3 % ). Individer i gruppene med slag og perifer vaskulær sykdom med tidligere hjertinfarkt hadde en klar fordel av klopidogrel over aspirin.

En relativt ny studie viste at individer med tidligere symptomer på aterosklerotisk sykdom kan ha en moderat fordel av at bli behandlet med klopidogrel istedenfor aspirin [158]. Her var den absolute risikoreduksjonen 3.4 % ( 95% CI, 0.2-7.0 ) mens den relative risikoreduksjonen var 14.9 %,  $p= 0.045$ .

Kombinasjonen klopidogrel og aspirin har også blitt prøvd ut i studier. MATCH- studien innefattade syv tusen seks hundre pasienter med tidligere slag eller TIA med andre risikofaktorer som enten fikk 75 mg klopidogrel eller kombinasjonen 75 mg klopidogrel og 75 mg aspirin [159,160]. En såg på utfallet av iskemisk slag, hjertinfarkt, vaskulær død eller sykehusinnleggelse på grunn av en iskemisk hendelse. En fant ingen signifikant fordel av kombinasjonsbehandlingen jmført med klopidogrel alene. Risikoen for alvorlig blødning var signifikant øket i kombinasjonsgruppen; 1.3 % absolutt økning av livshotende blødninger. Klopidogrel plus acetylsalisylysyre anbefales ovenfor aspirin alene ved akutt koronart syndrom men for hjerneslag ser ikke risk ratio ut at være densamme.

**Tiklopidin**, en platehemmere kjemisk lik klopidogrel, har blitt testet ut i to store studier med hensyn på effekt ved sekundær prevensjon. Ticlopidine Aspirin Stroke Study, TASS, jmførte effekten av 1300 mg aspirin med 250 mg x 2 tiklopidin hos over tre tusen pasienter med TIA eller slag [161]. Oppfølgingsperioden var nesten seks år. Tiklopidin hadde 13 % bedre effekt når det gjalt forekomst av hjerneslag og død og 21 % større reduksjon av hjerneslag etter tre år. Der var en 42 % relativ risikoreduksjon av hjerneslag og død under det første året.

Canadian-American Ticlopidine Study, CATS, inkluderte litt over tusen pasienter som gjennomgått et alvorligere slag og som ble randomisert til at få 250 mg x 2 tiklopidin eller placebo [162]. De ble fulgt i gjennomsnitt i to år. Den kumulative raten for slag, hjertinfarkt og død av vaskulær årsak var 10.8 % per år i tiklopidin- gruppen og 15.3 % per år hos placebo- gruppen. Den relative risikoreduksjonen var 30.2 %,  $p=0.006$ , til fordel for tiklopidin.

Vanligste bivirkningen forknippet med tiklopidin var forekomst av diaré (20.4 %) og hudeksem (12 %). Alvorlig neutropeni kunde observeres med en frekvens på ca 0.9 %. Denne kom innen tre måneder etter påbegynt behandling. Ovannevnte bivirkninger ble alle reversert ved seponering. Senere har det også blitt rapportert om forekomst av trombotisk trombocytopen purpura ved bruk av tiklopidin, med en mortalitetsrate muligvis så høy som 33 %.

En stor meta-analyse av senere dato, Antithrombotic Trialist' Collaboration, viste at bruk av platehemmere i to år etter gjennomgått slag eller TIA medfører 36 færre vaskulære hendelser, og 25 færre residivslag, per 1000 behandlede pasienter sammenlignet med placebo [163]. Den økte blødningsrisikoen var beskjeden, 1 - 2 store ekstrakranielle blødninger per 1000 behandlede pasienter.

Effekten av warfarin i sekundærprevensjonsøyemed på nonkardioemboliske slag ble undersøkt i WARSS-studien [ 164]. 2206 pasienter med nonkardioembolisk slag fikk warfarin ( INR 1.4-2.8 ) eller aspirin 325 mg. Forfatterne fant ingen signifikant forskjell mellom aspirin og warfarin. Død og nytt slag inntraff hos 17.8 % av warfarin gruppen og hos 16.0 % av aspirin gruppen. En annen studie ( WASID ) ble avsluttet tidligere enn planlagt pga hensyn til sikkerheten hos de som fikk warfarin [165]. Her planla man at jemføre effekten av aspirin med warfarin ( INR 2.0-3.0 ) hos individer med > 50 % intrakraniell stenosis dokumentert på angiografi. Når studien ble avsluttet hadde warfaringruppen signifikant høyere forekomst av bivirkninger og viste ingen fordel ovanom behandlin med aspirin. Mortalitetsraten var 4.3 % for aspirin og 9.7 % for warfarin, forekomst av alvorlig blødning var 3.2 % for aspirin og 8.3 % for warfarin og forekomst av hjertinfarkt eller plutselig død var 2.9 % for aspirin og 7.3 % for warfarin. Det primære utfallet, iskemisk slag, hjerneblødning og vaskulær død uten slagetiologi forekom hos ca 22 % av pasientene i båda gruppene. En ny studie, European/ Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial, ESPRIT, pågår som best og skal sammenligne effekten av warfarin ( INR 2.0-3.0 ), kombinasjonen dipyridamol ( 400 mg ) og acetylsalisylsyre ( 30- 325 mg ) og acetylsalisylsyre ( 30- 325 mg ) hos pasienter med gjennomgått TIA eller mindre slag [166].

Sammenfatningsvis kan sies at aspirin er den mest brukte platehemmeren i dag, trots sin moderate effekt ( ca 20 % relativ risikoreduksjon ), og er det klart billigste alternativet. Aspirin, klopido-rel og kombinasjonen aspirin og dipyridamol er alle akseptable valg ved forebygging av nye infarkt av nonkardioembolisk etiologi, og er trygge å bruke. Tiklopidin reduserer den relative risikoen for vaskulære hendelser med ytterligere 10-20 % utover aspirinets 15-20 % men har en økt forekomst av alvorlig neutropeni og trombocytopen purpura knyttet til seg. Kombinasjonen aspirin og klopido-rel øker risikoen for blødninger og anbefales ikke rutinemessig av den grund. Bruk av per oral antikoagulasjon ved infarkt av ikke-kardioembolisk årsak ser ikke ut at ha noe for seg, uten kan tvert emot øke risikoen for alvorlige blødninger kraftig.

Pasientens risikoprofil, spesielle individuelle aspekter, eventuelle kontraindikasjoner og toleranse for medikamentene bør tas hensyn til ved behandlingsvalg.

## Blodlipider

Hos pasienter med aterosklerose forebygger bruk av statiner nye slag ( 30 % relativ reduksjon ). Statinbehandling er aktuelt for alle med aterotrombotisk etiologi eller ens lett forhøyede kolesterolverdier. I Heart Protection Study, HPS-studien, blev over tyve tusen pasienter med total kolesterol  $\geq 135$  mg/dl og enten koronar hjertesykdom, annen okklusiv karsykdom, diabetes eller høyt blodtrykk randomisert for behandling med 40 mg simvastatin eller placebo [167]. Overlag fant man en 25 % signifikant risikoreduksjon for hjerneslag. Pasienter med cerebrovaskulær sykdom fikk en signifikant reduksjon av koronare utfall med statinbehandling. Dog var ikke slaginsidensen signifikant redusert hos disse, 6.1 % for simvastatin og 7.5 % for placebo, RRR 19 %,  $p= 0.1$ . Hos nesten 3300 pasienter med tidligere iskemisk cerebrovaskulær sykdom var behandling med statin assosiert med en signifikant reduksjon i insidensen av alvorlige vaskulære hendelser; 24.7 % for simvastatin jemført med 29.8 % for placebo ( relativ risikoreduksjon var 20 %,  $p= 0.001$  ) [160]. Fordelen av simvastatin fremkom under det andre året og økte på etterhånd ( gjennomsnittlig oppfølgingsperiode var 4.8 år ).

Individer med tidligere slag og transiskemiske anfall med forhøyede kolesterolverdier, koronar hjertesykdom eller der årsaken hærledes til å være av aterosklerotisk etiologi er aktuelle for livstilsintervensjon i tillegg til statinbehandling, i form av reduksjon i inntak av mettet fett og kolesterol, vektreduksjon og økt mengde fysisk aktivitet [140].

## Symptomgivende karotisstenose

Hos pasienter med nylig iskemisk hjerneslag eller TIA og med signifikant ipsilateral stenose (  $> 70$  % innsnevring ) i den proksimale delen av a. carotis interna rekommenderes endarterektomi hvis den operative risikoen anses tilstrekkelig liten [140]. Hos individer med nylig iskemisk slag eller TIA og moderat ipsilateral ( 50 – 69 % ) stenose rekommenderes endarterektomi beroende på faktorer som alder, kjønn, forekomst av andre sykdommer og alvorlighetsgraden av de initiale symptomene. Det ser ut til at kirurgi innen to uker er fordelaktigere enn å utsette inngrepet. For pasienter som ikke er aktuelle for kirurgi, eller med symptomgivende stenoser i a. vertebralis eller i intrakraniale kar er angioplastikk et godt alternativ til endarterektomi, i tillegg til optimal medikamentell behandling med platehemmere, statiner og god blodtrycksbehandling.

## Beskyttende faktorer

For de som fortsatt røyker er det å prøve å motivere pasienten at slutte viktig. Røykeavvenning er en like viktig åtgjerd som ved primær prevensjon [4]. Beskyttende faktorer består i bland annet av sund livsførsel med regelbunden fysisk aktivitet, sunn saltfattig kost, rik på frukt og grønt, og med et litet inntak av mettet fett. I tillegg er reduksjon av et stort alkoholkonsum og mindre psykisk stress gunstig. Livstilsintervensjoner påvirker bl a blodtrykket, blodets lipidprofil og kroppsvekten i gunstig retning.

## Sammendrag

Hjerneslag er den tredje vanligste dødsårsaken i den vestligste delen av verden og den fremste årsaken til invaliditet hos voksne. Hjerneslag rammer hvert år i overkant av femten tusen nordmenn hvorav tre fjerdedeler er førstegangsslag. Residivslag øker dødeligheten og sykkeligheten hos pasientene markant. Omtrent åttiofem prosent av hjerneslagene er hjerneinfarkter med iskemisk etiologi. Denne oversikten over faktorer som virker inn på prevalensen av hjerneslag og muligheter til at påvirke disse omhandler i hovedsak hjerneslag av iskemisk etiologi. Risikofaktorene kan inndeles i påvirkningsbare og ikke-påvirkningsbare faktorer. Den viktigste ikke-påvirkningsbare faktoren er alder, prevalensen av hjerneslag øker kraftig med stigende alder. Av de påvirkningsbare faktorene er forekomst av høyt blodtrykk spesielt viktig, andre er røyking, diabetes og hjertesykdom. Hyperkolesterolemi var lenge en ikke klarlagt faktor men kliniske forsøk med statiner hos pasienter med koronar hjertesykdom har vist at statiner også senker forekomsten av hjerneslag.

At oppdage forekomst av hypertensjon, diabetes type II og atrieflimmer hos asymptotiske individer er en viktig preventiv åtgjerd. Oppmaninger om å kutte ut røykingen og reduksjon av et stort alkoholkonsum i befolkningen vil uten tvil redusere insidensen av hjerneslag. Transiskemiske anfall er en viktig faresignal som skal tas alvorlig og pasienten skal raskt inn til videre utredning. Generell informasjon til befolkningen om risikofaktorer for hjerneslag og informasjon om faresignaler i tilknytning til akutt hjerneslag med oppmaning at raskt ta kontakt med helsevesenet vil kunne bedre prognosen.

## Abstract:

Cerebral stroke is one of the leading causes of death and a major cause of disability world wide. During the recent decade acute treatment of ischemic stroke has improved significantly. The emphasis on urgent assessment and need for early rehabilitation has been recognised. Even so the best treatment for stroke is the preventive approach, especially seen from a global perspective. In this review the most important risk factors of stroke, especially of ischemic etiology, are presented and preventive measures are discussed.

Risk factors for stroke can be categorised in non-modifiable and modifiable factors. Age is the most important non-modifiable risk factor since the prevalence of cerebral stroke increases significantly with age. Of the modifiable risk factors is hypertension the most essential one, atrial fibrillation being another important factor. Adequate screening and treatment for these are vital preventive measures. Active treatment of elevated blood pressure levels is one of the most cost-effective preventive measures. For mild to moderate hypertension life-style intervention, with a regimen of low salt-intake, increased amount of physical activity, smoking cessation, weight reduction and only moderate alcohol consumption, can be enough to reduce high blood pressure. For individuals with diabetes or hyperlipidemia a more aggressive approach is recommended with antihypertensive and lipid-lowering medication.

Individual aspects in the patients profile such as atherosclerotic disease, hypercholesterolemia, heart disease, diabetes, cigarette smoking and use of alcohol can guide the need for further medical therapy and other interventions available in both primary and secondary prevention.

## Referanser:

1. Howard, Howard. Stroke incidence, mortality and prevalence. I Gorelick, Alter (ed): The prevention of Stroke, s. 1-10. New York, The Parthenon Publishing Group 2002.
2. Sacco. Stroke risk factors: an overview. I Norris, Hachinski (ed). Stroke prevention, s. 17-42. New York, Oxford University Press 2001.
3. Sacco, Boden-Albala. Stroke Risk Factors: Identification and Modification. I Fisher. Stroke Therapy 2. ed., s. 1- 23. Boston, Butterworth- Heinemann 2001.
4. de Freitas et al. Stroke: background, epidemiology, etiology and avoiding recurrence. I Barnes, Dobkin, Bogousslavsky. Recovery after Stroke, s. 1-46. Cambridge, Cambridge University Press 2005.
5. WHO. The World Health Report 2003. Geneva: WHO
6. Heart Disease and Stroke Statistics – 2006 Update. *Circulation* 2006 Feb;113(6):85-151.
7. Giroud et al. The problem of interpreting variations in health status (morbidity and mortality) in Europe. Ur Wolfe, McKeivitt, Rudd (ed), s. 1-16. Stroke Services policy and practice across Europe. Cornwall, Radcliff Medical Press 2002.
8. Kvigne. Når kvinner rammes av hjerneslag. Medisinske fakulteten, Universitetet i Oslo, 2004.
9. Ellekjær et al. Epidemiology of stroke in Inherred, Norway 1994 to 1996. Incidence and 30- day case-fatality rate. *Stroke* 1997;28(11):2180-2184.
10. Ellekjær et al. Hva vet vi om hyppigheten av hjerneslag? En oversikt over insidensundersøkelser. *Tidsskr Nor Lægefor* 115:1739-1743.
11. Sarti et al. International trends in mortality from stroke. *Stroke* 2000; 31: 1588-1601. 11a. Vahedi, Amarenco. Cardiac Causes of Stroke. *Neurology* 2000;2: 305- 317.
12. Nyberg – Hansen. Cerebrovaskulære sykdommer. I Gjerstad, Skjeldal, Helseth (red.) Nevrologi og neurokirurgi. Fra barn til voksen, s. 289 - 305. 3. rev. utg. Vett & Viten AS 2003.
13. Næss. Cerebral infarction in young adults in Western Norway. An incidence- based population study. Nevrologisk institutt, University of Bergen, 2004.
14. Kristensen et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997;28:1702-1709.
15. Munther et al: Trends in stroke prevalence and between 1973 and 1991 in the US population 25 to 74 years of age. *Stroke* 2002;33:1209-1213.
16. Kelley- Hayes et al.: The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: The Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:119-126.
17. Pohjasvaara et al: Frequency and clinical outcome determinants of poststrokedepression *Stroke* 1998;29:2311-2317.
18. Staub et al: Fatigue after stroke: a major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:75-81.
19. Indredavik et al.: Treatment in a combined acute and rehabilitation stroke unit. *Stroke* 1995;30:917-923.
20. Rønning: Striking effects of stroke treatment. Acute care and rehabilitation. Medisinske fakultetet, Universitetet i Oslo 2000.
21. Pranesh et al.: Hemispherectomy for large middle cerebral artery territory infarction: outcome in 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:800-802.
22. Sacco. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995;45(Suppl1):10-14.

23. Goldstein et al. AHA Scientific Statement. Primary Prevention of Stroke. *Circulation* 2001;103:163./ Goldstein et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280-299.
24. Brown et al. Stroke incidence, prevalence and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27:373-380.
25. Wolf et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke* 1992; 23:1551-1555.
26. Howard, Howard. 'Nonmodifiable' risk factors for stroke: age, race, sex, and geography. Ur Gorelick, Alter: The prevention of Stroke, s. 11-20. New York, The Parthenon Publishing Group 2002.
27. WHO MONICA Project ( prepared by Thorvaldsen, Asplund, Kuulasmaa, Rajakangas and Schroll ) Stroke incidence, case fatality and mortality in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1995;26: 361- 367.
28. Sacco et al. Stroke incidence among white, black and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study *Am J Epidemiol* 1998;147:259-268.
29. Sacco et al. Risk Factors Panel- American Heart Association Prevention Conference IV. *Stroke* 1997;28:1507-1517.
30. Balarajan. Ethnic differences in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in England and Wales. *BJM* 1991; 302:560-564.
31. Broderick et al. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared to whites. *N Engl J Med* 1992;326:733-736.
- 31 a. Gorelick. Cerebrovascular disease in African Americans. *Stroke* 1998;29:2656-2664.
- 31 b. Gupta et al. Racial differences in thoracic aorta atherosclerosis among ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:408-412.
32. Reed. The paradox of high risk of stroke in populations with low risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990;131:579-588.
33. He et al. Stroke in the People's Republic of China: geographic variations in incidence and risk factors. *Stroke* 1995;26:2222-2227.
34. Wei et al. Stroke research in China. *Neurol Res* 2006 Jan;28(1):11-15.
35. Center for Disease Control and Prevention (2003). *The CDC Atlas of Stroke Mortality*. Bethesda, Md Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
36. Feigin et al. Ethnic disparities in incidence of stroke subtypes: Auckland Regional Community Stroke Study 2002 – 2003. *Lancet Neurol* 2006 Feb;5(2):130-139.
37. Abel et al. Race-ethnic variability in etiologic fraction for stroke risk factors. The Northern Manhattan Stroke Study *Stroke* 1998;29(abs):277.
- 37a. Floeßmann et al. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:212-227.
38. Kiely et al. Familial aggregation of stroke: the Framingham study. *Stroke* 1993;24:1366-1371.
39. Brass, Isaachsen, Merikangas. A study of twins and stroke. *Stroke* 1991;23(2):221-223.
40. Halim et al. Familial aggregation of ischemic stroke in the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1997;48:A161.
41. McMahon et al. The epidemiological association between blood pressure and stroke: Implications for primary and secondary prevention. *Hypertens Res* 1994;17(1):S23- 32.
42. Boden-Albala, Sacco. Modifiable risk factors for stroke: hypertension, diabetes mellitus, lipids, tobacco use, physical inactivity, and alcohol. I Gorelick, Alter (ed): The prevention of Stroke, s. 21-38. New York, The Parthenon Publishing Group 2002.
43. Collins et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part 2: short- term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335: 827- 838.
44. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265: 3255-3264.
45. Staessen et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Sys-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*;1997;350: 757-764.
46. Dahlöf et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-1285.

47. Lawes, Bennett, Feigin, Rodgers. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:1024-1033.
48. Smith et al. Risk factors for stroke after acute coronary syndromes in the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes- Trombolysis In Myocardial Infarction ( OPUS-TIMI ) 16 study. *Am Heart J* 2006 Feb;151(2):338-344.
49. Wolf, Abbott, Kannel. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
50. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998;128:639-647.
51. Lund, Christian Georg Tunold. Cerebral Emboli and Ischemic Brain Injury. Faculty of Medicine, University of Oslo, 2006.
52. Sila. Heart disease and stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2006 Jan; 6(1): 23-27.
53. Benjamin et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946- 952.
54. Devuyst, Bogousslavsky. Cardiac anomalies. I Norris, Hachinski (ed). Stroke prevention, s. 161-175. New York, Oxford University Press 2001.
55. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotics therapy in atrial fibrillation: An analysis of pooled data from five randomized control trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
56. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-691.
57. Diener. Stroke Prevention Using the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis* 2006 Jan;21(4):279-293.
58. Barrett-Connor et al. Diabetes mellitus: An independent risk factor for stroke. *Am J Epidemiol* 1988;128:116-124.
59. Kurl et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Stroke in Middle-Aged Men. *Stroke* 2006; 37(3):806-811.
60. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
61. UK Prospective Diabetes Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK PDS38. *BMJ* 1998;317:703-713.
62. Sacco et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *J Am Med Assoc* 2001;285:2729-2735.
63. Salonen et al. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland *Atherosclerosis* 1988;8:788-792.
64. O'Leary et al. Cholesterol and carotid atherosclerosis in older persons: the Framingham Study *Ann Epidemiol* 1992;2:147-153.
65. Benfante et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: implications of shared risk. *Stroke* 1994;25:814-820.
66. Iso et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,997 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial *N Engl J Med* 1989;320:904-910.
67. Shintani et al. High serum lipoprotein(a) levels are an independent risk factor for cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:965-969.
68. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
69. Sacks et al., for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.

70. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
71. Amarenco et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up to date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2014-2019.
72. Switzer et al. Statins in stroke: prevention, protection and recovery. *Expert Rev Neurother* 2006 Feb;6(2):195-202.
73. Hackam et al. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006 Feb;367(9508):413-418.
74. Wolf et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
75. Kawachi et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-236.
76. Shinton et al. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
77. Sacco et al. Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multi-ethnic population: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1997;27:929-935.
78. Howard et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. *JAMA* 1998;298:789-794.
79. Bonita et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999;8:156-160.
80. Wolf. Cigarettes, alcohol and stroke. *N Engl J Med* 1986;315:1087-1089.
81. Kiely et al. Physical activity and stroke risk: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1994;140:608-620.
82. Abbott et al. Physical activity in older middle-aged men and the reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994;139:881-893.
83. Haheim et al. Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12- year follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 1993;24:1484-1489.
84. Lindstrom, Boysen, Nyboe. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1993;24:1468-1472.
85. Hu et al. Physical activity and risk of stroke in women. *J Am Med Assoc* 2000;283:2961-2967.
86. Ellekjaer et al. Physical activity and stroke mortality in women: ten year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Survey, 1984–1986. *Stroke* 2000;31:14-18.
87. Sacco et al. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study *Stroke* 1998;29:380-387.
88. Physical activity and cardiovascular health: NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA* 1996;276:241-246.
89. Pate et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers of Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-407.
90. Weimar et al. What's new in stroke prevention and treatment. *Expert Rev Neurother* 2006 Feb 6(2):185-193.
91. He et al. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006 Jan;367(9507):320-326.
92. Ding, Mozaffarian. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. *Semin Neurol* 2006;26(1): 11-23.
93. Marchioli et al. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI- Prevenzione trial *J Membr Biol* 2005;206(2):117-128.
94. Abbott et al. Effect of dietary calcium and milk consumption on risk of thromboembolic stroke in older middle-aged men: The Honolulu Heart Study. *Stroke* 1996;27:813-818.
95. Ascherio et al. Intake of potassium, magnesium, calcium and fiber and risk for stroke among US men. *Circulation* 1998;98:1198-1204.
96. Iso et al. Prospective study of calcium, potassium and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1772-1779.
97. Wald, Law, Morris. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202-1208.
98. Selhub et al. Association between plasma homocysteine concentration and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-291.
99. Wang et al. Serum levels of homocysteine is correlated to carotid artery atherosclerosis in Chinese with ischemic stroke. *Neurological Research* 2006 Jan;28(1):25-30.



100. Lonn et al. The HOPE 2 trial. *Can J Cardiol* 2006 Jan;22(1):47-53.
101. Furie, Kelly: Homocysteine and stroke. *Semin Neurol* 2006 Mar;26(1):24-32.
102. Toole et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
103. Sacco et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;281:53-60.
104. Berger et al. Light to moderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 1999;341:1557-1564.
105. Donahue et al. Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu Heart Study. *JAMA* 1986; 255:2311-2314.
106. Reynolds et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:579-588.
107. Hillbom, Kaste. Does ethanol intoxication promote brain infarction in young adults? *Lancet* 1978;2:1181-1183.
108. Hillbom, Kaste. Alcohol intoxication: a risk factor for primary subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1982;32:706-711.
109. Tanaka et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982;13:62-73, Kono et al. Alcohol and mortality: A cohort study of male Japanese physicians. *In J Epidemiol* 1986;15:527-532.
110. Bogousslavsky, van Melle, Regli. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
111. Kleindorfer et al. Incidence and short term prognosis of TIA in a population-based study. *Stroke* 2005; 36(4):720-723.
112. Hinkle. An update on transient ischemic attacks. *Treff* 176
113. Ovbiagele et al. Epidemiological impact in the US of a tissue-based definition of trans ischemic attacks. *Stroke* 2003;34:919-924.
114. Johnston. Editorial comment – TIA Are Emergencies. *Stroke* 2005;36(4):724.
115. Wright et al. Improving the management and referral of patients with transischemic attacks: a change strategy for a health community. *Qual safety Health Care* 2006 Feb;15(1):9-12.
116. Merikangas et al.: Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study in the United States. *Arch Neurol* 1997;54:362-368.
117. Kittner et al. Pregnancy and the risk for stroke. *N Engl J Med* 1996;335:768-774.
118. Salonen et al. Increased risks of circulatory disease in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001;12:456-460.
119. Wassertheil-Smoller et al. Effects of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-2684.
120. Anderson et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomised Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291:1701- 1712.
121. Gorelick, Sacco, Smith, Albers et al. Prevention of a first stroke: A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281:1112-1120.
122. Psaty et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277: 739-745.
123. Yusuf et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2002;342:145-153.
124. Chamontin. [ The best of hypertension 2005 ] *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006 Jan; 99 Spec No1(1): 35-41.
125. Hansson et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity; the Swedish Trial in Old patients with Hypertension- 2 study. *Lancet* 2000;354:1744-1745.
126. Chobanian et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
127. Wolf et al. Probability of stroke: a risk factor profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-318.
128. Rose et al. A randomised controlled trial of anti-smoking advice: 10 year results. *J Epidemiol Comm Health* 1982;36:102-108.

129. Markus et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection. *Circulation* 2005;111(7):2233-2240.
130. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
131. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991;337:1235-1243.
132. Rothwell et al.; for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Effect of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and to the timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
133. Rothwell et al. Sex Differences in the Effect of Time From Symptoms to Surgery on Benefit From Carotid Endarterectomy for Transient Ischemic Attack and Non-disabling Stroke. *Stroke* 2004;35:2855-2861.
134. Kaste: Surgical Therapy to Prevent Stroke. I Fisher: Stroke therapy 2. ed., s. 183-192. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001.
135. Halliday et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363.
136. Vijungco, Eskandari. New treatments for cerebrovascular diseases. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005;17(4):279-189.
- 136 a. MRC Asymptomatic carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal stroke by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
137. Kougias et al. Carotid artery stenting- Current status and future directions. *Minerva Cardioangiologica* 2006 Feb;54(1):69-81.
138. Hacke et al. Carotid endarterectomy versus stenting: an international perspective. *Stroke* 2006 Feb;37(2):344.
139. Gomez: Angioplasty and Stenting of the Cerebral Vasculature. I: Fisher. Stroke therapy 2.ed., s.193- 210. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001.
140. Sacco et al. AHA/ASA Guideline. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2006;113:e409-e449.
141. Rashid et al. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748.
142. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
143. Whitworth 2003 WHO/ISH statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003 Nov;21(11):1983-1992.
144. Laake. Geriatri i praksis. Gyldendal 2003.
145. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention of vascular events in patients with nonrheumatic fibrillation and recent transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
146. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:71-106.
147. Bornstein. Antiplatelet Aggregant Therapy to Prevent Stroke. I Fisher. Stroke Therapy 2. ed., s. 159-169. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001.
148. Easton. Antiplatelet therapy. I Norris, Hachinski (ed). Stroke prevention, s. 195-209. New York, Oxford University Press 2001.
149. Algra, van Gijn. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.
150. The SALT Collaborators Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338:1345-1349.
151. The Dutch TIA Study Group. A comparison of two doses of aspirin ( 30 mg vs. 283 mg a day ) in patients after transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.

152. Farrell et al. The United Kingdom Transient Ischemic Attack (UK-TIA) Aspirin Trial. Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
153. Diener et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Science* 1996;143:1-13.
154. Taylor et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: A randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 1999;353:2179-2184.
155. U.S. Food and Drug Administration. Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use: Final Rule for professional labelling of aspirin, buffered aspirin, and aspirin in combination with antacid drug products. *Federal Register* 1998;63:56802-56819,66015-66017.
156. Hankey. One year after CAPRIE, IST and ESPS 2. Any changes in concepts? *Cerebrovasc Dis* 1998;8(suppl 5):1-7.
157. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
158. Ringleb et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history if ischemic events. *Stroke* 2004;35:528-532.
159. Fisher, Davalos. The MATCH Study Results in the context of secondary stroke prevention. *Stroke* 2004;35(11):2609.
160. Hankey. Secondary Prevention of Recurrent Stroke. *Stroke* 2005;36:218-221.
161. Hass et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Eng J Med* 1989;321:501-507.
162. Gent et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1220.
163. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
164. Mohr et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1441-1451.
165. Chimovitz et al. for the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
166. Anticoagulants Versus Aspirin and the Combination of Aspirin and Dipyridamole Versus Aspirin Only in Patients With transient Ischemic Attacks or nondisabling Ischemic Stroke: ESPRIT. *Stroke* 2006;37:e18.
167. Collins et al., for the Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-767.